

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**L'utilisation d'un nomogramme d'insuline intraveineuse  
pour un contrôle strict et sécuritaire des glycémies aux  
soins intensifs.**

par

Jean Levasseur

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Sciences Biomédicales  
option recherche clinique biomédicale

Septembre, 2007

© Jean Levasseur, 2007



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

L'utilisation d'un nomogramme d'insuline intraveineuse pour un contrôle strict et  
sécuritaire des glycémies aux soins intensifs.

présenté par :  
Jean Levasseur

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Marc-Jacques Dubois, président-rapporteur  
Dr Redouane Bouali, directeur de recherche  
Dr Paul Boiteau, membre du jury

## Résumé

Cette recherche visait à démontrer que l'utilisation d'un nomogramme de prescription d'insuline intraveineuse permettrait d'atteindre un contrôle strict et sécuritaire des glycémies de patients aux soins intensifs. La prescription sur nomogramme était comparée à une prescription sur échelle conventionnelle. Le contrôle strict était mesuré par la rapidité d'atteinte d'une glycémie normale et le maintien de cet objectif. Le contrôle sécuritaire visait des taux d'hypoglycémies sévères parmi les plus bas retrouvés dans la littérature.

Un groupe de 31 sujets ayant été traité avec le nomogramme a été comparé à un groupe de 59 sujets traités de façon conventionnelle, issu d'une étude rétrospective de dossiers. L'analyse comparative démontre que les sujets du groupe nomogramme obtiennent une normalisation plus rapide et un maintien de leur glycémie plus soutenu. Le taux d'hypoglycémie sévère est rare et comparable, mais le taux total d'hypoglycémie est plus élevé dans le groupe traité. Ce nomogramme est sécuritaire pour le contrôle strict des glycémies.

**Mots-clés :** soins intensifs, soins critiques, glycémies, hypoglycémies, contrôle strict, nomogramme

## Abstract

The aim of this study was to demonstrate that the use of an insulin nomogram was safer than a conventional insulin sliding scale and would lead to a more stable control of glycaemias in an intensive care unit. Tight glycaemic control was measured by the rapidity with which the goal was reached and maintained. We targeted the lowest hypoglycaemic rate found in the literature as our safe goal.

Thirty-one patients in the nomogram group were compared to 59 from a retrospective chart analysis. Results show that the nomogram group had a rapid and more sustained control. Severe hypoglycaemic events occurred rarely and were comparable in incidence, whereas total hypoglycaemic events were more frequent in the nomogram group. The nomogram is a useful tool for glycaemic control.

**Keywords :** intensive care, critical care, glucose, hypoglycaemia, nomogram, tight control, strict control

## Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract .....	iv
Liste des tableaux .....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations .....	ix
Dédicace.....	x
Remerciements .....	xi
Avant-propos .....	xii
Introduction .....	13
État des connaissances .....	13
Phases de développement.....	17
Question de recherche et hypothèses.....	23
Question de recherche.....	23
Hypothèses .....	23
Objectifs.....	24
Méthodologie .....	25
Participants.....	25
Devis et déroulement .....	27
Résultats : Article de recherche.....	28
Résumé :.....	31
Abstract : .....	33
Introduction :.....	35
Méthode : .....	39
Population cible: .....	39
Devis de l'étude et déroulement: .....	42
Recueil des données :.....	44
Buts visés : .....	45
Analyse statistique :.....	46
Taille d'échantillon : .....	46

Analyse : .....	46
Résultats : .....	48
Discussion : .....	50
Limites : .....	50
Conclusion : .....	55
Bibliographie : .....	59
Légende des figures : .....	62
Remerciements : .....	72
Discussion .....	73
Conclusion .....	76
Bibliographie .....	78
Annexe 1 .....	I
Annexe 2 .....	II
Annexe 3 .....	IV
Annexe 4 .....	VIII
Annexe 5 .....	XV

## Liste des tableaux

1- Caractéristiques des patients.....	68
2- Résultats des glycémies pour les groupes comparatifs, médianes, écarts et moyennes géométriques.....	69
3- Délai d'obtention d'une glycémie $<6,1$ mmol/L après l'amorce et glycémie à l'amorce.....	70
4- Proportion des glycémies entre 4,0 et 6,1 mmol/L sur 24 heures.....	71
5- Proportion des sujets recrutés par rapport au nombre non recruté sur la même période avant l'amendement et suite à l'amendement.....	71



## Liste des figures

- 1- Courbe de tendance des glycémies moyennes pour toutes les glycémies des patients admis aux soins intensifs, mesurées au laboratoire central du CHRDL pour la période de 2001 à 2005.....19
- 2- Représentation visuelle des périodes de recrutements et des amendements apportés au protocole et au consentement.....63
- 3- Graphique des glycémies regroupées par strate de 1 mmol/L après avoir obtenu la première glycémie inférieure à la cible supérieure (6,1 mmol/L).....64
- 4- Graphique des glycémies regroupées par strate de 1 mmol/L pour toutes les glycémies mesurées.....65
- 5- Représentation graphique typique pour le calcul des glycémies étalées sur des périodes de 24 heures.....66
- 6- Courbe de tendance des glycémies moyennes pour toutes les glycémies des patients admis aux soins intensifs mesurées au laboratoire central du CHRDL pour la période de 2001 à 2007.....67

## Liste des abréviations

CHRD L : Centre Hospitalier Régional de Lanaudière

IQR : Inter quartile range

U : Unité

USI : Unité des Soins Intensifs

## Dédicace

*À Sylvie et à nos quatre grands garçons :*

*Jean-Benjamin,*

*Charles-Ulysse,*

*Louis-Didier,*

*Félix-Antoine.*

## Remerciements

Un travail comme celui-ci ne peut s'accomplir sans l'aide et le support de collaborateurs, de collègues de travail, d'amis et d'une famille très compréhensive.

J'aimerais souligner et remercier tout le personnel des soins intensifs du CHRDL pour son support et pour tout son dévouement pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins aux patients de notre unité. Tous ont joué, à des degrés divers, un rôle très important dans le succès de ce projet et de bien d'autres comme celui-ci. Un merci tout particulier va à Mme Josée Bonin pour son support et pour tout l'excellent travail accompli dans le cadre de ce projet de même que pour tous les autres projets d'amélioration de la qualité. J'aimerais également remercier M Emanuel Settecasi pour les graphiques portant sur les moyennes des glycémies de 2001 à 2007.

Je désire également souligner l'apport du Dr Bouali pour son support, ses judicieux conseils et son indéfectible patience. Je souhaite à d'autres étudiants l'opportunité d'apprendre de cet excellent mentor. Je désire également souligner l'apport du « Canadian ICU Collaborative » dans mon apprentissage des méthodes d'amélioration de la qualité et de mesure, de même que dans le partage des connaissances.

Finalement je désire remercier toute ma famille pour leur patience et leur grande compréhension. J'ai tenté de limiter mes absences, mais je sais que parfois vous avez deviné que physiquement j'étais avec vous, mais peut-être pas complètement intellectuellement, je m'en excuse.

## Avant-propos

Ce mémoire s'inscrit dans une démarche d'évaluation de l'implantation d'un outil développé pour faciliter l'application d'une recommandation portant sur le contrôle des glycémies aux soins intensifs. Nous avons implanté cet outil en empruntant des principes et des méthodes d'amélioration de la qualité. Nous décrivons dans ce mémoire la démarche derrière cette implantation. Un article est présenté à la section résultats. Celui-ci étudie les facettes importantes que l'on aimerait retrouver imbriquées dans tout outil développé pour améliorer la qualité et la sécurité des soins.

Le présent mémoire n'est pas déposé sous forme classique. Le lecteur trouvera une introduction ainsi que les sections portant sur la question de recherche, les objectifs et la méthodologie dans la première partie du mémoire. Ces chapitres concernent les aspects plus généraux portant sur l'élaboration du projet et la rationnelle qui sous tend la démarche.

À la section résultats, le lecteur trouvera l'article. Il comporte des chapitres qui sont partagés avec le corps du mémoire. L'approche, ici, est plus spécifique que générale comme pour le mémoire. On trouvera ensuite la discussion ainsi que la conclusion du mémoire. Tous les efforts ont été faits afin d'éviter les répétitions, mais certains points méritaient une attention toute particulière tant dans l'article que dans le mémoire.

Bonne lecture!

# **Introduction**

## **État des connaissances**

Toute pathologie sévère menant à une admission aux soins intensifs impose un stress important sur l'organisme et est souvent accompagnée d'une hausse de la glycémie. La littérature fait état d'environ 30% d'admissions compliquées d'un diabète ou d'une hyperglycémie (1,2,3). Les causes de cette hausse sont multiples et ont longtemps été considérées comme physiologiques. Jusqu'à la fin des années 90, l'importance de la normalisation et du contrôle strict des glycémies en milieu hospitalier n'avaient pas été démontré de façon convaincante. Ce n'est qu'au tournant du siècle que la normalisation et le contrôle strict des glycémies ont été reconnus comme un facteur déterminant dans la diminution de la mortalité et de la morbidité des patients admis aux soins intensifs (1,4,5,6,7,8). Cet état hyperglycémique est maintenant reconnu comme une cause de mortalité et de morbidité non négligeable parmi les patients hospitalisés (5,7,8).

La littérature médicale récente démontre clairement qu'un mauvais contrôle de la glycémie est lié à un taux de mortalité et de morbidité élevés (3,6,9-15,18,19,20). Le contrôle strict et la normalisation de la glycémie ont été démontrés comme importants pour réduire les taux de mortalité et morbidité des patients présentant un problème médical ou chirurgical admis aux soins intensifs (7,8,9). Van den Berghe et al ont démontré une diminution du risque relatif de décès de 42% (7) en procédant au contrôle strict et à la normalisation des glycémies. Le contrôle des glycémies a également apporté une réduction substantielle des autres complications rencontrées pendant les séjours des patients admis aux soins intensifs. Dans une étude parue plus récemment, portant sur le contrôle des glycémies qui concernait une population de patients avec problématiques médicales, Van

den Berghe et al ont démontré l'importance de bien contrôler les glycémies pour les patients avec un séjour de plus de 3 jours (8). Malheureusement, le taux d'hypoglycémie était élevé dans cette deuxième étude. Le taux d'hypoglycémie rapporté était de 18,7%. Ceci est très élevé et est une source d'inquiétude majeure pour les équipes qui voudraient implanter le contrôle strict dans leur unité.

Par ailleurs, Krinsley et al ont également démontré qu'une glycémie élevée était associée à des taux de complications élevés et qu'il était possible de réduire la mortalité et la morbidité en procédant au contrôle strict des glycémies (9,21). Les objectifs de Krinsley et al étaient une glycémie en deçà de 7,8 mmol/L. Il rapporte une diminution de mortalité de 29,3%. La littérature disponible à ce jour, ainsi que la qualité des études portant sur ce sujet, ont permis d'inclure dans les lignes directrices du traitement des états de chocs, des patients admis aux soins intensifs, le contrôle strict des glycémies, comme étant un élément important à considérer pour réduire la mortalité et la morbidité (10,22).

Toutes les clientèles de patients admis aux soins intensifs sont susceptibles de profiter d'une normalisation et d'un contrôle strict des glycémies. Que ce soit en cardiologie (15,24-29), en chirurgie (30-34), en neurologie (4,35,36,38), ou dans les états septiques sévères (12,17,18,22,39,41), le contrôle strict des glycémies, s'est avéré d'une importance capitale pour diminuer la morbidité et la mortalité. Le contrôle strict des glycémies aux soins intensifs s'est également avéré être très intéressant en termes de rapport coût bénéfice. Krinsley et Jones (42) ont analysé les coûts reliés à l'implantation de cette approche dans leur unité. Les conclusions démontrent une réduction des coûts des plus intéressantes avec une diminution des coûts par patients estimée à 1 580\$. Van den Berghe et al ont également faits un exercice similaire et ils ont, eux aussi, démontrés une réduction importante des coûts (43).

Quoiqu'il existe un corpus abondant de littérature pour supporter le contrôle strict des glycémies aux soins intensifs, la normalisation des glycémies est encore un sujet de controverse (44,45). L'arrêt prématuré de deux études portant sur le sujet vient alimenter cette controverse. Les études VISEP (46) et GLUCONTROL (46) ont été arrêtées prématurément en raison de taux d'hypoglycémies très élevés et l'absence de bénéfice notable. L'analyse complète des données de ces études n'est par contre pas disponible à ce jour et il est difficile d'en tirer de conclusions. Beaucoup d'espoir est mis sur une étude internationale en cours. L'étude NICE-SUGAR (48), viendra sûrement délimiter la fourchette de glycémies à viser pour le contrôle strict. Cette étude internationale a comme objectif de déterminer la fourchette de glycémies à viser avec un contrôle strict. Nous espérons que les conclusions de cette étude mettront un terme à la controverse.

L'étude pivot publié par Van den Berghe et al (7) en 2001 a été suivie de recommandations sur le traitement des états hyperglycémiques aux soins intensifs (10,22). L'association des endocrinologues, entre autres, recommande que la glycémie des patients traités aux soins intensifs soit maintenue en deçà de 6,1 mmol/L (10). L'application de ces recommandations peut, par contre, poser certains problèmes dans la pratique courante. L'un d'eux étant la possibilité d'une augmentation du taux d'hypoglycémie relié à la normalisation des glycémies, telles que visé par ce contrôle strict. La crainte d'événements adverses sévères liés à ces hypoglycémies a, entre autres choses, retardé l'implantation des recommandations (49). L'implantation du contrôle strict peut, également, être perçu comme une augmentation considérable de la charge de travail par le personnel infirmier et une source d'inconfort significative pour le patient, étant donné les prélèvements capillaires fréquents. Ces inquiétudes ont été relevées dans l'étude de McMullin et al (50) et des pistes de solutions ont été avancées par des auteurs qui se sont penchés sur le déploiement des recommandations et des bonnes pratiques (51,52). Une approche systématique, empruntant des principes d'amélioration continue de la qualité est à privilégier.



En nous appuyant sur l'abondante littérature portant sur les bienfaits du contrôle des glycémies et sur les recommandations des grandes sociétés, nous avons incorporé le contrôle strict et sécuritaire des glycémies à notre programme d'amélioration continue de la qualité. L'USI du CHRDL participe à une initiative canadienne d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins aux soins intensifs depuis l'automne 2003. Cette initiative est le « Canadian ICU Collaborative ». Celle-ci regroupe, sur une base volontaire, des groupes d'améliorations de la qualité et de la sécurité oeuvrant aux soins intensifs et désireux d'apprendre des méthodes de contrôle et d'amélioration de la qualité et de partager leurs expériences, dans l'élaboration et l'implantation de projets ciblés. Les phases de développement et d'implantation du nomogramme s'inscrivent dans cette démarche. Le « Canadian ICU Collaborative » supportait un groupe de travail qui s'intéressait à l'amélioration de la sécurité en lien avec l'administration de médicaments et le suivi des glycémies des patients sous perfusion d'insuline.

## Phases de développement

Le transfert des connaissances, de l'expérimentation à la pratique quotidienne pose un grand défi. Le délai rencontré entre la publication de travaux de recherches et leur application en pratique courante est bien connu et malheureusement trop répandu. L'utilisation de bêta bloqueurs en post infarctus est un exemple du délai important qui peut exister entre la publication d'un article démontrant l'importance d'un traitement et son application à la majorité des patients susceptibles d'en bénéficier. Un délai de 25 ans sépare la parution d'une étude supportant l'utilisation de bêtas bloqueurs et l'application de cette thérapie à 90% de la clientèle le nécessitant (72). La littérature portant sur de nouvelles approches et thérapies aux soins intensifs n'échappe pas à cette tendance (53). Ce retard peut être attribuable à un certain scepticisme face à une nouvelle thérapie, comme ce fut le cas pour la ventilation à petits volumes suite à la parution de l'étude du ARDS Network (54). D'autres difficultés rencontrées dans l'implantation de ces nouvelles thérapies peuvent être en lien avec l'apparition d'événements adverses fréquents. À titre d'exemples, on peut citer la crainte d'une augmentation d'hémorragies avec l'utilisation de la protéine C activée ou encore un taux élevé d'hypoglycémies lié à l'utilisation d'une perfusion d'insuline. Ces difficultés et appréhensions peuvent freiner l'application, en pratique courante, de thérapies ayant pourtant faites leur preuve, sans équivoque, en recherche. À ce chapitre, on peut citer, par exemple, Mackenzie et al (55) qui rapporte un taux d'hypoglycémie de 42% lorsqu'il a étudié l'utilisation du protocole de Leuven (7) dans son établissement (Annexe 3). Ce taux est suffisant pour freiner et effrayer bien des équipes.

Les équipes soignantes doivent parfois être très imaginatives afin de développer les outils nécessaires à la réalisation des recommandations dans leur milieu de travail. Le

contrôle strict et sécuritaire des glycémies en est un exemple. Afin d'emboîter le pas vers la normalisation et le contrôle strict et sécuritaire des glycémies dans notre unité, nous devions développer un outil de travail.

Notre groupe de médecins et d'infirmières se préoccupe du contrôle des états hyperglycémiques depuis la parution de l'article de Van den Berghe et al en 2001 (7). Avant même l'élaboration de notre nomogramme, une attention toute particulière était donnée aux glycémies anormalement élevées et nous avons débuté l'utilisation d'une échelle de traitement des glycémies élevées (Annexe 1). L'objectif étant de normaliser les glycémies. Cette échelle reflétait la pratique en cours à ce moment et était utilisée comme guide de prescription. Le prescripteur en faisait habituellement une copie manuscrite sur la feuille de prescription. La concentration d'insuline était toujours la même, mais les autres paramètres du suivi pouvaient varier d'un clinicien à l'autre. L'utilisation de cette échelle avait permis de diminuer la glycémie moyenne des patients de l'USI. Cette échelle n'était toutefois pas optimale, selon la littérature recensée. L'utilisation d'échelle de prescription étant considéré comme dangereuse et à proscrire (56). Les glycémies moyennes de tous les prélèvements faits sur l'unité depuis 2001 ont été, tout de même, réduites progressivement à l'aide de cette échelle, passant de 8,1 à 7,2 mmol/L, mais le contrôle des glycémies moyennes restait à parfaire (Figure 1). Quoique insuffisante à nos yeux, cette amélioration était tout de même importante et elle reflétait les efforts consentis pour rencontrer les recommandations des grandes sociétés (10,11).

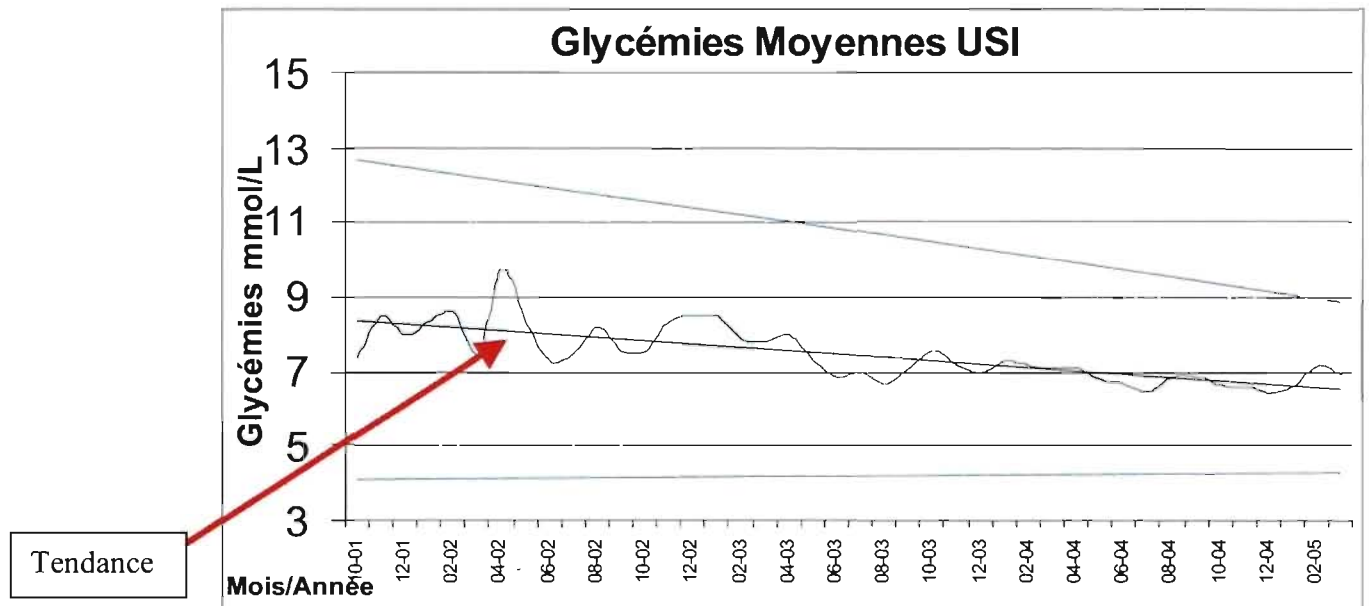


Figure 1 : Courbe de tendance des glycémies moyennes pour toutes les glycémies des patients admis aux soins intensifs mesurées au laboratoire central du CHRDL pour la période de 2001 à 2005.

Dr Van den Berghe a développé et utilisé un protocole d'administration d'insuline intraveineuse qui, de notre avis et de l'avis de plusieurs auteurs, est difficile à utiliser en pratique. Celui-ci nécessite une supervision médicale constante ainsi que l'ajout de personnel supplémentaire (55,57) en plus d'être associé à un taux anormalement élevé d'hypoglycémies, lorsque utilisé en dehors du cadre contrôlé du projet de Van den Berghe et al, tel que noté par Mackenzie (55). Ce protocole est mieux connu sous le nom de « protocole de Leuven » (Annexe 3).

Dans le but d'optimiser le contrôle des glycémies des patients admis sur notre unité, nous avons recherché dans la littérature une méthode de prescription qui puisse rendre l'administration d'insuline intraveineuse sécuritaire et adaptée au contrôle strict. La

prescription standardisée, sur le modèle d'un nomogramme, pour l'administration de médication intraveineuse, s'était avérée être une méthode efficace et sécuritaire pour l'administration de d'autres médicaments. L'administration d'héparine intraveineuse en est un exemple. L'utilisation d'une prescription standardisée avec un nomogramme a fait ses preuves (58-60) et s'est avéré être d'une grande utilité pour réduire les risques d'accidents et atteindre les objectifs visés. L'ajustement de la perfusion selon des buts précis en est ainsi facilité et rendu plus sécuritaire (59,60). L'utilisation d'un nomogramme pour l'administration d'insuline intraveineuse nous semblait donc être une bonne façon d'éviter les problèmes rencontrés avec l'utilisation du protocole de Leuven.

Un nomogramme de prescription d'insuline intraveineuse a été développé par Brown et Dodek (61) et testé en clinique. Ce nomogramme a été développé et utilisé avant la publication des résultats de Van den Berghe. Il ne visait pas la normalisation des glycémies. Le nomogramme visait une glycémie  $<11,5$  mmol/L. Brown et Dodek ont démontré que l'utilisation du nomogramme permettait d'atteindre les buts fixés, de façon sécuritaire et rapide, sans augmentation des hypoglycémies et ce de façon soutenu. Ce groupe a réussi à obtenir leur cible en moyenne 2 heures après le début de la perfusion (61). Dans les années qui ont suivi, d'autres groupes ont également développé des feuillets de prescriptions pour l'administration d'insuline intraveineuse (34,57,62-66). Bien que ces feuillets de prescriptions et nomogrammes n'aient pas fait l'objet d'études comparatives entre eux, nous étions convaincue que le nomogramme de Brown et Dodek (61) était mieux adapté à notre réalité clinique et à nos besoins. C'est pourquoi nous avons choisi de l'adapter en modifiant l'objectif ( $4,0 - 6,1$  mmol/L plutôt que  $<11,5$  mmol/L) ainsi que les ajustements de perfusions afin de le rendre plus sécuritaire dans la fourchette des glycémies visées (Annexe 2).

L'élaboration et l'implantation de ce feuillet s'est faites selon une démarche d'amélioration de la qualité. Le nomogramme a d'abord été adapté de Brown et Dodek (61) par l'auteur puis il a été présenté et discuté en comité d'amélioration de la qualité. Les

principaux acteurs de ce groupe étaient des infirmières, un pharmacien, une diététicienne, un conseiller à la qualité et un médecin de l'USI. Des ajustements ont ensuite été faits, suite à l'essai du nomogramme par un groupe restreint d'utilisateurs. Le produit de ces consultations et ajustements a ensuite été présenté au personnel dans une formation destinée à renforcer les connaissances sur le contrôle strict et l'importance de la normalisation des glycémies ainsi que sur l'utilisation du nomogramme. Le nomogramme a ensuite été déployé sur l'unité pour utilisation générale et pour se substituer à la prescription conventionnelle d'insuline intraveineuse. L'infirmière responsable de la formation est demeurée par la suite disponible comme personne-ressource pour répondre aux questions des utilisateurs et pour dispenser la formation au nouveau personnel. Les résultats du suivi des glycémies moyennes de l'unité étaient communiqués au personnel et affichés pour consultation (Figure 1). Les équipes, tant médicales qu'infirmières, ont profité du soutien du chef de projet (l'auteur). L'approche privilégiée était une approche individualisée pendant la phase de déploiement, suivie d'une approche plus globale pendant la phase d'implantation. Cette approche plus globale se faisait en groupe et comportait une partie formation et enseignement ainsi qu'une discussion des résultats du suivi. Les commentaires recueillis pendant les rencontres individuelles de même que pendant les rencontres de groupes servaient à apporter les ajustements nécessaires au nomogramme. Le contrôle strict des glycémies est un élément important de notre programme d'amélioration continue de la qualité.

Les bienfaits du contrôle strict des glycémies ne peuvent plus être mis en doute bien que la normalisation fasse encore l'objet de discussions (44,66). Cette façon de faire est maintenant partie intégrante des lignes directrices du traitement des patients admis aux soins intensifs (10,22,67,68). Nous croyons que l'utilisation d'un formulaire de prescription standardisée, comme le nomogramme, peut faciliter l'implantation de nouvelles pratiques et ainsi accélérer le transfert des connaissances. Toutefois, cette facette du bienfait de l'utilisation d'une prescription standardisée ne fait pas l'objet de notre recherche. Sinuff et al (52) ont étudiés cet aspect et soulignent l'importance d'utiliser diverses méthodes, dont les feuilles pré-écrites, pour faciliter l'implantation de lignes

directrices. Notre démarche s'inscrit par contre très bien dans les efforts d'amélioration de la qualité et de la sécurité déployés au sein de notre unité. La présente étude ne vise pas à démontrer une diminution de mortalité ou de morbidité, mais elle vise plutôt à vérifier l'utilité d'un nomogramme adapté pour arriver à la normalisation et au contrôle strict des glycémies, en comparaison à une échelle conventionnelle qui avait été développée pour atteindre le même but, et ce de façon sécuritaire.

## Question de recherche et hypothèses

### Question de recherche

En comparaison avec une échelle d'insuline intraveineuse conventionnelle, l'utilisation du nomogramme nous permettra-t-il d'obtenir une normalisation ainsi qu'un contrôle strict des glycémies, de façon sécuritaire et soutenu?

### Hypothèses

#### a- Contrôle strict :

- Obtention d'une glycémie normale dans un délai de moins de 2 heures.
- Maintien de la glycémie entre 4,1 et 6,0 mmol/L 85% du temps où le nomogramme sera utilisé.
- Obtention d'une glycémie moyenne pour la clientèle des soins intensifs de  $< 6,1$  mmol/L

#### b- Contrôle sécuritaire :

- Obtenir un taux d'hypoglycémie sévère, défini comme une glycémie  $< 2,2$  mmol/L, de  $< 1\%$ .
- Obtenir un taux d'hypoglycémie inférieur à 5% (toutes glycémies  $< 4,0$  mmol/L)

Les objectifs de taux sécuritaires de glycémies sont inspirés des résultats de Van den Berghe (7), de Krinsley (9) et de Goldberg (57).



## Objectifs

Les buts visés par ce projet étaient de démontrer que, comparativement à une prescription conventionnelle d'insuline intraveineuse, l'utilisation de notre nomogramme pouvait permettre d'atteindre la normalisation des glycémies entre 4 et 6,1mmol/L dans un délai de moins de 2 heures, de façon sécuritaire, en exposant nos patients à un taux d'hypoglycémie sévère ( $< 2,2\text{mmol/L}$ ) de moins de 1% et d'hypoglycémie de façon générale ( $< 4,1\text{mmol/L}$ ) de moins de 5%, pour 85% de la durée de la perfusion d'insuline.

## **Méthodologie**

Nous décrivons dans cette section les grandes lignes de la méthodologie utilisée pour le projet. Cette section vient apporter un éclairage sur certains aspects de la méthodologie qui ne pouvaient être couverts dans l'article. L'article se retrouve à la section résultats.

## **Participants**

L'étude s'est déroulée à l'unité des soins intensifs du CHRDL. L'unité comporte 12 lits, 4 lits d'unité coronarienne et 8 lits de soins intensifs mixtes. Il s'agit d'une unité mixte médicale et chirurgicale. Seuls les adultes sont admis à cette unité. L'identification des patients se faisait à partir des données recueillies de façon quotidienne sur le nombre de patients sous perfusion d'insuline intraveineuse. Seuls les patients ayant bénéficié de la perfusion étaient identifiés. Aucun registre n'était tenu des patients pouvant avoir les critères d'inclusion et qui n'ont pas été mis sous perfusion selon le nomogramme. Seuls les patients admis aux soins intensifs étaient retenus.

Tous les patients recevant de l'insuline intraveineuse, selon la prescription du médecin traitant, étaient éligibles s'ils répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. Le recrutement se faisait donc sur une base quotidienne et tous les patients consécutifs chez qui une perfusion d'insuline intraveineuse était débutée étaient admissibles pour l'évaluation initiale. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient ensuite vérifiés et le patient était rencontré par la suite pour son recrutement.

L'unité des soins intensifs procède à environ 800 admissions sur une base annuelle. Selon les données disponibles dans la littérature, un total d'environ 100 patients auraient pu être potentiellement mis sous perfusion. La période de recrutement devait s'échelonner sur 6 mois.

Le recrutement des sujets ne s'est pas effectué comme prévu. L'estimation faite du nombre de patients admis avec une hyperglycémie dépassait de beaucoup le nombre de patients qui ont été traités à l'aide du nomogramme. De ce fait, 2 amendements ont été apportés au protocole initial pour tenter de favoriser le recrutement. Ces amendements sont décrits à la section devis et déroulement.

Le groupe témoin consistait en un groupe issu d'études de dossiers médicaux provenant de la période 2003-2004. Cette période inclut le début de notre participation au « Canadian ICU collaborative ». Notre première implication étant à l'automne 2003 et à l'hiver 2004. Notre participation a débuté par la formation d'un comité portant sur le contrôle strict et sécuritaire des glycémies.

De cette période, 59 dossiers ont été retenus sur un total de 400 dossiers étudiés. L'étude portait sur 4 périodes de 3 mois, où 100 dossiers par période étaient scrutés. L'insuline intraveineuse était prescrite selon une échelle conventionnelle pendant cette période et le but était d'obtenir une normalisation des glycémies, tel que décrit dans l'étude de Van denBerghe publiée en 2001 (7). Tous les dossiers où de l'insuline intraveineuse avait été prescrite, selon l'échelle en vigueur, ont été retenus. L'autorisation du Directeur des Services Professionnels du CHRDL a été obtenue pour consulter les 400 dossiers, pour cette partie rétrospective de l'étude.

## **Devis et déroulement**

Le devis choisi pour ce projet de recherche était un devis quasi expérimental. Le type de recherche consistait en une étude de cohorte avant - après avec un groupe témoin historique. Le choix du devis tenait compte du fait que la prescription conventionnelle d'insuline intraveineuse n'était plus en vigueur au moment où l'étude a eu lieu. Le protocole de recherche ainsi que le formulaire de consentement ont été présentés et approuvés par le comité d'éthique de la recherche du CHRDL. L'auteur principal de l'article est responsable de l'élaboration du protocole de recherche ainsi que du formulaire de consentement qui l'accompagnait et des demandes d'amendements, appuyées par le directeur de recherche.

Étant donné un recrutement insuffisant, noté au 3<sup>e</sup> mois de la phase de recrutement, un premier amendement fut présenté au comité d'éthique de la recherche afin de permettre le recrutement de patients inaptes à consentir pour participer à ce registre. Cet amendement fut accepté. Il a permis aux membres des familles d'autoriser le recueil des données nécessaires à ce projet. Un second amendement fut demandé et accepté par le comité d'éthique de la recherche. Celui-ci concernait une extension au-delà de la période initiale de recrutement de 6 mois. La période de recrutement du projet a été allongée de 4 mois, jusqu'au 30 avril 2007. La durée totale du projet a donc été de 10 mois.

## **Résultats : Article de recherche**

### **L'utilisation d'un nomogramme d'insuline intraveineuse pour un contrôle strict et sécuritaire des glycémies aux soins intensifs.**

Article à être soumis pour publication

## **Description de l'apport de la contribution de chacun des auteurs.**

Le projet de recherche a été élaboré par moi-même. L'élaboration du protocole et du formulaire de consentement ainsi que des amendements au consentement ont tous été faits par moi-même en consultation avec Dr Redouane Bouali. La collecte des données, l'étude rétrospective des dossiers et l'analyse des données a été faite par moi-même, de même que la rédaction du manuscrit.

# **L'utilisation d'un nomogramme d'insuline intraveineuse pour un contrôle strict et sécuritaire des glycémies aux soins intensifs.**

Jean LEVASSEUR (1), Redouane BOUALI (2).

1 Service des Soins Intensifs du CHRDL

2 Département de Soins Critiques, Ottawa Hospital

Adresse de correspondance :

Jean Levasseur

1000 boul Ste-Anne

St-Charles-Borromée

Québec, J6E 6J2



## Résumé :

**Objectif :** Démontrer l'utilité d'un nomogramme de prescription d'insuline pour l'atteinte d'un contrôle strict et sécuritaire de la glycémie aux soins intensifs.

**Méthode :** Cette étude quasi expérimentale non randomisée avec un groupe témoin historique s'adressait à une population de patients adultes admis aux soins intensifs d'un centre hospitalier communautaire. Les patients présentant un état hyperglycémique et traités à l'aide du nomogramme étaient comparés à un groupe témoin tiré des patients admis pendant les années 2003-2004 et traités à l'aide d'une échelle conventionnelle d'insuline intraveineuse. La glycémie médiane, le délai d'atteinte d'une glycémie normale, la proportion d'hypoglycémie sévère ( $<2,2$  mmol/L), la proportion de temps où la glycémie est normalisée et la proportion d'hypoglycémie totale ( $<4,0$  mmol/L) étaient mesurés.

**Résultats :** Trente et un patients ont été inclus dans l'analyse. Ceux-ci ont été comparés à un groupe témoin de 59 patients. La proportion d'hypoglycémie sévère était similaire dans les 2 groupes (0,1% des glycémies mesurées, 1 patient dans chaque groupe). La glycémie médiane du groupe contrôle était de 7,9 mmol/L et de 5,8 mmol/L pour le groupe nomogramme (écart 2,2-35 mmol/L vs 1,8-25 mmol/L,  $p<0,001$ ). Le délai d'atteinte d'une glycémie normale pour le groupe nomogramme était de 6 heures en comparaison à 23 heures pour le groupe témoin ( $p<0,001$ ). La glycémie visée (4,0–6,1 mmol/L) a été maintenue pendant 52,4% du temps de perfusion en comparaison à 21,3% pour le groupe témoin. Onze patients n'ont jamais atteint une glycémie normale ( $<6,1$  mmol/L) dans le groupe contrôle. Les patients maintenus sous le nomogramme ont subi statistiquement plus d'hypoglycémies au total que ceux du groupe témoin dans une proportion de 5,3 versus 2,5% ( $p<0,001$ ).



Conclusion : Le nomogramme s'est avéré être un outil bien adapté pour l'atteinte de la normalisation des glycémies de nos patients. Celui-ci nous a permis d'obtenir un contrôle strict et sécuritaire.

Mots clés : Soins intensifs, contrôle strict, glycémies, glucose, hypoglycémie, nomogramme.

## **Abstract :**

**Study objectives:** Show how our insulin perfusion nomogram is a safe and effective tool to attain a strict glucose control in the intensive care unit.

**Methods:** This study was designed as a quasi-experimental non-randomized before-after study. This single center study was held in an adult intensive care unit of a large community hospital. Patients admitted with hyperglycaemia and treated with the help of the nomogram were compared to a historical group from 2003-2004, treated with the conventional insulin scale used at that time. Median glycaemia, time to normalization of glycaemia, proportion of severe hypoglycaemia (<2,2 mmol/L), proportion of time the patient's glycaemia was normalized and proportion of total hypoglycaemia (< 4,0 mmol/L), were recorded and compared for both groups.

**Results:** Thirty-one patients were included in the nomogram group and 59 patients in the control group. Severe hypoglycaemia occurred with the same proportion in both groups (0,1% of all measured glycaemias, 1 patient in each). Median glycaemia for the control group was 7,9 mmol/L and 5,8 mmol/L for the nomogram group (IQR 2,2-35 mmol/L vs 1,8-25 mmol/L,  $p < 0,001$ ). Time to normalization was 6 hours for the nomogram group and 23 hours for the control group ( $p < 0,001$ ). Strict and normal glucose control (4,0–6,1 mmol/L) was maintained for 52,4% of the time the nomogram was in use as compared to 21,3% of the time in the control group, with 11 patients never reaching the <6,1 mmol/L level. Patients on the nomogram had more total hypoglycaemias than the control group, 5,3% compared to 2,5% and this difference was statistically significant ( $p < 0,001$ ).

Conclusion: The nomogram was useful in normalizing our patients' glycaemias. We achieved strict and safe glucose control with the nomogram.

Keywords: Intensive care, strict control, glycaemia, glucose, hypoglycaemia nomogram.

## **Introduction :**

On estime à environ 30% la proportion de patients ayant une glycémie anormale à l'admission en milieu hospitalier (1,2,3). Plusieurs de ces patients devront être hospitalisés pour une chirurgie élective ou pour une condition médicale ou chirurgicale urgente. Ces états hyperglycémiques sont responsables de complications multiples. Parmi ces complications, on note un taux de complications post-opératoires plus élevé, un taux d'infection plus élevé, un taux de poly neuropathie plus élevé, un séjour allongé aux soins intensifs et une période de ventilation mécanique plus longue, pour ne décrire que les principaux effets délétères d'un mauvais contrôle des glycémies (4,5,6). Que le patient soit diabétique ou non, l'hyperglycémie va tripler le risque de mortalité et de morbidité (7).

Un contrôle strict et dans les limites de glycémies normales ont été démontrés comme utiles pour réduire ces complications (4,5,6). Le contrôle strict de la glycémie a fait l'objet d'études sérieuses qui ont mené à des recommandations supportées par de grandes sociétés, telle la Society of Critical Care Medicine, l'American College of Chest Physicians, l'American College of Emergency Physicians, l'American Thoracic Society ainsi que d'autres grandes sociétés européennes (8). De plus, l'American College of Clinical Endocrinologists et l'American College of Endocrinology recommandent de viser des glycémies inférieures à 6,1 mmol/L pour les patients admis aux soins intensifs (9).

La publication de nouvelles recommandations et pratiques précède habituellement l'implantation de celles-ci en pratique courante, de plusieurs années (10). Cette tendance est manifeste dans plusieurs secteurs ainsi qu'aux soins intensifs. On a qu'à penser, à titre d'exemple, à l'implantation lente des recommandations concernant la ventilation

mécanique en ARDS (14), à l'implantation de l'hypothermie induite suite à un arrêt cardiaque (12,13), ou pour l'implantation de pratiques transfusionnelles (15). Les recommandations des grandes sociétés concernant le contrôle des glycémies n'ont pas échappé à cette tendance (10,11).

C'est donc dans cette optique que l'équipe des soins intensifs du CHRDL a emboîté le pas, afin d'offrir à sa clientèle un contrôle strict et sécuritaire des glycémies. Après révision de la littérature disponible à ce moment, nous avons adapté un nomogramme de prescription d'insuline intraveineuse inspiré de Brown et Dodek (16). Ce nomogramme avait été développé pour un contrôle strict mais au delà de la fourchette des glycémies normales et avait été démontré efficace pour obtenir les buts visés. Le but était d'obtenir une glycémie  $<11,5$  mmol/L. Ces auteurs ont obtenu leur cible en un temps médian de 2 heures pour environ 70% du temps avec ce nomogramme.

Depuis la parution des résultats de Van den Berghe et al (4,5) d'autres groupes ont proposés des protocoles dédiés au contrôle strict des glycémies (17,18). Aucun de ces protocoles ne s'est démarqué de façon importante. Nous avons donc conservé notre adaptation du nomogramme de Brown et Dodek (16) (Annexe 2).

Le contrôle strict des glycémies peut toutefois exposer les patients à des hypoglycémies sévères ayant un potentiel de complications graves (19,20). Les hypoglycémies sont des événements adverses qui ont forcé plusieurs groupes de chercheurs à interrompre leurs travaux et leur quête d'obtenir des glycémies dans les limites de la normale (21,22).

L'élaboration, l'implantation et l'utilisation du nomogramme s'inscrivent dans les démarches d'amélioration de la qualité entreprises depuis quelques années au sein de notre unité. Cette démarche s'inspire des travaux et publications de Deming (42) ainsi que des méthodes préconisées par le « Canadian ICU Collaborative » (43). La normalisation et le contrôle strict des glycémies sont des améliorations à la qualité des soins dispensés, en tenant compte des recommandations des grandes sociétés (9). L'objectif de normalisation des glycémies devait également tenir compte des événements adverses. De façon concomitante à la réduction des complications liées aux états hyperglycémiques, nous visons également un taux d'hypoglycémie qui soit le plus bas possible.

Après avoir été adapté de Brown et Dodek (16), le nomogramme a été soumis aux étapes de développement d'un programme d'amélioration de la qualité (Annexe 2). Un groupe d'amélioration de la qualité a été formé afin de voir au développement et au déploiement de celui-ci. Le nomogramme a été testé et adapté progressivement par un nombre restreint d'utilisateurs. Ceci a permis au personnel infirmier de se familiariser avec son utilisation et d'y apporter certaines modifications pour en faciliter son implantation. Après quelques ajustements, son implantation s'est étendue à toute la clientèle des soins intensifs. L'implantation de celui-ci a également nécessité la formation et la sensibilisation du personnel infirmier et des médecins.

Les bénéfices du contrôle strict ayant déjà été démontré par d'autres groupes (4,5,6), notre projet ne visait pas à démontrer une diminution de la mortalité ou de la morbidité liée aux états hyperglycémiques. L'hypothèse de départ était que l'utilisation d'un nomogramme de prescription d'insuline intraveineuse, comparativement à une échelle conventionnelle, permettrait un contrôle strict et sécuritaire des glycémies aux soins intensifs. Les buts visés par ce projet étaient donc de démontrer que comparativement à une prescription conventionnelle d'insuline intraveineuse, l'utilisation de notre nomogramme pouvait permettre d'atteindre la normalisation des glycémies entre 4 et 6,1mmol/L dans un délai de moins de 2 heures, de façon sécuritaire, en exposant nos

patients à un taux d'hypoglycémie sévère ( $<2,2$  mmol/L) de moins de 1% et d'hypoglycémie de façon générale ( $<4,1$  mmol/L) de moins de 5%, pour 85% de la durée de la perfusion d'insuline.

## **Méthode :**

### **Population cible:**

L'étude s'est déroulée à l'unité des soins intensifs et coronariens du CHRDL. L'unité est constituée de 12 lits, 4 lits d'unité coronarienne et 8 lits de soins intensifs mixtes. L'unité a adopté un mode de fonctionnement dit fermé depuis 1995. Les patients admis aux soins intensifs et coronariens sont sous la responsabilité d'un médecin détenant une expérience et une formation spécifiques aux soins de ces patients. L'étude ne portait que sur les patients admis à l'unité des soins intensifs.

Grâce à sa mission régionale et grâce à sa vocation de niveau 2 en traumatologie\*, la clientèle des soins intensifs est très variée. On retrouve au CHRDL toute la gamme des services médicaux et chirurgicaux, sauf pour la chirurgie cardiaque et la neurochirurgie. La vocation du CHRDL ne s'est pas modifiée au courant des 5 dernières années et la clientèle admise est comparable d'année en année.

Il y a environ 800 admissions à l'unité des soins intensifs annuellement. Selon les données de la littérature 30% des admissions le seront pour un patient ayant comme comorbidité un diabète ou un état hyperglycémique (1,2). L'étude avait été prévue pour couvrir 6 mois et nous anticipions recueillir un peu plus de 100 patients pendant cette période. La période de recrutement devait s'échelonner du 1er juillet au 31 décembre 2006.

\* Désignation déterminée selon les critères du programme provincial de traumatologie. Reçoit, traite et stabilise tous les traumatisés sauf ceux qui nécessitent des soins neurochirurgicaux ou des soins nécessitant une circulation extra corporelle.



Les critères d'inclusion et d'exclusion pour ce projet étaient :

Critères d'inclusion :

- 1- Séjour prévu de plus de 48 heures
- 2- Espérance de vie de plus de 24 heures
- 3- Patient diabétique ou non
- 4- Glycémie à jeun > 6,1 mmol/L ou glycémie à l'admission >10,0 mmol/L
- 5- Décision du médecin traitant d'utiliser une perfusion d'insuline intraveineuse

Critères d'exclusion :

- 1- Décision de ne pas traiter le patient agressivement selon l'opinion du médecin traitant (soins de confort)
- 2- Refus du patient de participer au registre.
- 3- Acidocétose diabétique
- 4- Décès prévu à court terme (24 heures)

Après qu'un amendement au protocole original soit accordé pour allonger la période de recrutement de 4 mois, tous les patients admis du premier juillet 2006 au 30 avril 2007 étaient éligibles. Pendant cette période, un total de 75 patients ont été traités avec une perfusion d'insuline prescrite selon le nomogramme à l'étude. De ce nombre, 16 patients n'étaient pas éligibles, 12 en raison d'un séjour présumé inférieur à 48 heures, ou chez qui la survie anticipée ne dépasserait pas 24 heures, 4 en raison d'un diagnostic à l'admission d'acidocétose diabétique. Des 59 patients admissibles, un consentement a pu être obtenu de 31 patients ou proche parent (2 sujets ont eu 2 séjours sous perfusion, donc 33 périodes analysées). La période de recrutement qui a suivi l'amendement qui portait sur le consentement a permis d'augmenter la proportion de patients recrutés, mais sans toutefois que l'objectif ne soit atteint.

Tous les patients dont la glycémie à jeun était supérieure à 6,1 mmol/L ou la glycémie à l'admission était supérieure à 10,0 mmol/L étaient éligibles si, de l'avis du

médecin traitant, un contrôle strict des glycémies s'imposait et si le médecin traitant prévoyait que le patient nécessiterait une perfusion pour plus de 48 heures. De plus le médecin traitant devait être d'avis, selon son jugement clinique, que la survie espérée de son patient était de plus de 24 heures.

Le groupe témoin consistait en un groupe issu d'études de dossiers médicaux provenant de la période 2003-2004. Cent dossiers provenant de 4 périodes de 3 mois ont été scrutés à la recherche de patients éligibles. Cinquante-neuf dossiers ont été identifiés.

Pendant cette période de temps, l'insuline intraveineuse était prescrite selon une échelle et les buts étaient d'obtenir une glycémie normale tels que décrits dans l'étude de Van den Berghe et al publiée en 2001 (4). Tous les dossiers où de l'insuline intraveineuse avait été prescrite selon l'échelle en vigueur ont été retenus. L'autorisation du Directeur des Services Professionnels du CHRDL a été obtenue pour consulter les 400 dossiers pour la partie rétrospective de l'étude.

## **Devis de l'étude et déroulement:**

Il s'agissait d'un projet de recherche avec un devis quasi expérimental. Le type de recherche était une étude de cohorte avant - après avec un groupe témoin historique.

Le protocole de recherche a été présenté et accepté par le Comité d'éthique de la recherche du CHRDL. En cours d'étude et après l'approbation du Comité d'éthique de la recherche, il a été amendé à deux reprises. Ces amendements visaient à améliorer le recrutement des sujets. Le premier amendement portait sur une modification du consentement des sujets. Celui-ci avait pour but de permettre à un membre de la famille d'autoriser la cueillette des données pour ce projet. Cet amendement fut nécessaire étant donné que le recrutement des sujets était très lent, vu l'impossibilité de plusieurs patients d'autoriser la cueillette des données étant donné leur condition. Le deuxième amendement portait sur un prolongement de la période de recrutement. La période de recrutement des sujets fut allongée jusqu'au 30 avril 2007, afin de tenter de permettre de recruter un nombre suffisant de patients (Figure 2). Un consentement a été obtenu pour tous les patients inscrits à la base de données de la portion prospective de l'étude.

Les patients qui, de l'avis du médecin traitant, nécessitaient une perfusion d'insuline étaient répertoriés. Les données des patients qui consentaient à participer au registre étaient ensuite colligées en utilisant l'heure du début de la perfusion comme moment du début de leur participation au projet. Toutes les glycémies mesurées ainsi que les heures de prélèvements étaient enregistrées et consignées à la base de données de même que les caractéristiques des sujets.

La perfusion d'insuline du groupe nomogramme consistait en 50 U d'insuline régulière diluée dans un volume de salin 0,9% pour ensuite être utilisée dans une seringue de 50 mL afin d'obtenir une concentration finale de 1 U/mL. Un pousse seringue (Medfusion 3500 de Medex™) était ensuite utilisé pour contrôler le débit de la perfusion au 0,1 U selon le nomogramme. L'administration d'insuline se faisait ensuite selon la

prescription (Annexe 2) et l'infirmière était instruite de diminuer le débit de perfusion de 50% à l'arrêt des gavages.

Les données du groupe témoin consistaient des glycémies des patients ayant été traités à l'aide d'une perfusion d'insuline conventionnelle pendant la période 2003-2004. Après avoir obtenu les autorisations nécessaires, 400 dossiers provenant de cette période ont été examinés afin de retrouver des patients ayant été traités avec une perfusion d'insuline ajustée sur une échelle. La perfusion consistait en 50 U d'insuline régulière ajoutées à 250 mL de salin 0,9%, pour une concentration de 1 U/5 mL et administrée avec une pompe à perfusion (Imed Gemini PC2 de IMED™) pour un contrôle de débit à 1 U près.

Les ajustements de perfusion étaient faits en tenant compte des glycémies capillaires obtenues à l'aide d'un réflectomètre (Precision PCX Medisense de ABBOTT™). Le contrôle de la qualité des résultats de ces appareils était sous la responsabilité du laboratoire central du CHRDL et était fait à intervalle régulier. Ces appareils sont en utilisation dans notre unité depuis 2002. Les résultats du laboratoire central (Hitachi™) faisaient preuve d'étalon et une vérification quotidienne des résultats était faite selon une technique standardisée. Selon les données retrouvées dans la littérature, la fiabilité de ces appareils, pour le patient ne recevant pas de vasopresseurs, est acceptable pour le monitoring aux soins intensifs (23,24). Lorsque des glycémies devaient être prélevées pour un patient sous vasopresseurs ou hémodynamiquement instable, le recours à des glycémies obtenues au laboratoire central était privilégié et des contrôles plus fréquents étaient demandés selon le jugement de l'infirmière soignante. Celle-ci était invitée à utiliser du sang artériel chez le patient porteur d'un cathéter artériel, prévu à cette fin. L'utilisation de sang artériel était autorisée et encouragée si un doute existait quant à la validité du résultat d'un prélèvement capillaire ou en présence de valeurs extrêmes, tel que décrit dans la littérature (25-28).

**Recueil des données :**

Tel que spécifié sur le nomogramme et sur la prescription conventionnelle, les glycémies étaient vérifiées sur une base horaire au début de la perfusion, puis selon les résultats, de façon plus espacée, jusqu'à un intervalle maximal de quatre heures (Annexe 1-2). Les résultats étaient colligés sur un formulaire spécifique, facilement identifiable. Le début de la collecte des données correspondait à l'amorce de la perfusion et les données étaient recueillies jusqu'à l'arrêt de celle-ci, selon la décision du médecin traitant.

Une base de données a été créée à l'aide du logiciel File Maker™. Toutes les données démographiques y ont été enregistrées.

## **Buts visés :**

Ce projet visait à démontrer que l'utilisation du nomogramme permettrait un contrôle strict et sécuritaire des glycémies pour une population sélectionnée de patients de soins intensifs.

### **Contrôle strict :**

- Obtention d'une glycémie normale dans un délai de moins de 2 heures.
- Maintien de la glycémie entre 4,0 et 6,1 mmol/L 85% du temps où le nomogramme sera utilisé.
- Obtention d'une glycémie moyenne pour la clientèle des soins intensifs de  $< 6,1$  mmol/L.

### **Contrôle sécuritaire :**

- Obtenir un taux d'hypoglycémie sévère, défini comme une glycémie  $< 2,2$  mmol/L, de  $< 1,0$  %.
- Obtenir un taux d'hypoglycémie totale inférieur à 5% (toutes glycémies  $< 4,0$  mmol/L)

## **Analyse statistique :**

### **Taille d'échantillon :**

La taille de l'échantillon a été calculée en tenant compte des données disponibles dans la littérature. En utilisant un taux d'hypoglycémie théorique de 15% (les données varient entre 5 et 25%) (4,5,21,22,29) chez les non exposés comparativement à un taux espéré de moins de 1% avec le nomogramme, 71 sujets dans chacun des groupes étaient requis. Pour arriver à ce nombre, un seuil  $\alpha$  de 0,05 et une puissance, seuil  $\beta$ , de 0,80 ont été utilisés.

### **Analyse :**

Les données recueillies dans la base de données ont été analysées avec SPSS 11 pour Mac OS X™. Les graphiques ont été produits à l'aide des logiciels Excel™ et Numbers 1.0 de Apple™. Les glycémies n'avaient pas une distribution dite normale et les analyses tiennent compte de ce fait. Une transformation logarithmique a été faite pour l'analyse des données à distribution non normales. Les moyennes géométriques obtenues par cette transformation ont été comparées.

Les variables continues à distribution normale sont présentées avec leurs moyennes et les variables à distribution non normales sont présentées avec leurs médianes et moyennes géométriques après transformation logarithmique, ainsi que leurs écarts. Les moyennes sont analysées à l'aide du test de T de Student soit avec variances égales ou non

selon le cas. Les proportions sont analysées à l'aide du chi carré de Pearson. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 était considérée significative et toutes les analyses étaient bidirectionnelles.

Afin de calculer la proportion des glycémies dans la fourchette dite normale (4,0 – 6,1 mmol/L), nous avons reproduit graphiquement les glycémies sur des périodes de 24 heures (Figure 4). L'étalement des glycémies sur des périodes de 24 heures permet d'obtenir une estimation plus précise de la période de temps où la glycémie est normalisée. Cette façon de procéder tient compte du fait que les glycémies ne sont pas mesurées à toutes les heures lorsque la glycémie est stabilisée et que l'objectif est atteint. La moyenne de la glycémie précédente et celle qui suit une plage horaire non mesurée sert également à faire une approximation des valeurs manquantes pendant les périodes de stabilité.



## Résultats :

Un total de 75 patients ont bénéficié d'une perfusion d'insuline intraveineuse pendant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2006 au 30 avril 2007. De ce nombre, 33 périodes d'utilisation du nomogramme ont pu être inscrites à la base de données, après consentement. Le groupe témoin est constitué de 59 sujets. Ce groupe provient des 400 dossiers étudiés rétrospectivement et issus des admissions pendant les années 2003-2004. Le Tableau 1 résume les caractéristiques de ces deux groupes.

La distribution des sujets montre une prépondérance de conditions médicales comme diagnostic d'admission, par ailleurs, on ne note pas de différence significative entre les deux groupes.

Un total de 6 969 prélèvements a été effectué sur les deux groupes de patients. La durée médiane de perfusion d'insuline est similaire à 3,8 jours pour le groupe témoin et à 4,5 jours pour le groupe nomogramme (écart 0,7 à 28,3 vs 1,2 à 15,4 jours), un test de T sur la moyenne géométrique indique qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes. La glycémie médiane du groupe conventionnel est nettement plus élevée que celle du groupe nomogramme, 7,9 mmol/L vs 5,8 mmol/L. La moyenne géométrique se situe à 8,2 mmol/L vs 5,9 mmol/L pour le groupe conventionnel et nomogramme respectivement. Cette différence est statistiquement significative. (Tableau 2)

Un patient dans chaque groupe a subi une hypoglycémie sévère de moins de 2,2 mmol/L. Le taux d'hypoglycémie sévère se situe à moins de 1% des glycémies dans les deux groupes. Le taux d'hypoglycémie total (<4,1 mmol/L) est de 2,5% vs 5,3%. Cette différence est statistiquement significative avec un  $p < 0,001$ . Le taux de glycémie supérieure à 6,1 mmol/L se situe à 77,7% vs 41,1% pour le groupe conventionnel vs nomogramme pour une différence statistiquement significative. La proportion de

glycémies mesurées se situant entre 4,0 mmol/L et 6,1 mmol/L est de 19,8% vs 56,2% pour le groupe conventionnel vs nomogramme, cette différence est encore une fois statistiquement significative.

L'atteinte de la première glycémie  $<6,1$  mmol/L, après l'amorce de la perfusion, s'est produite environ 3 fois plus rapidement pour le groupe nomogramme. La cible fut atteinte en un temps médian de 6 heures pour le groupe nomogramme vs 17 heures pour le groupe conventionnel. Le test statistique effectué après transformation logarithmique montre que la différence entre les deux groupes est statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) (Tableau 3). Onze sujets dans le groupe témoin n'ont pas atteint le seuil de  $<6,1$  mmol/L.

La glycémie à l'amorce des perfusions était légèrement plus élevée dans le groupe conventionnel, médiane 12,9 vs 9,8 mmol/L ( $p = 0,04$ ) (Tableau 3).

La proportion des glycémies dans la gamme normale (4,0 – 6,1 mmol/L) a été calculée pour des périodes de 24 heures. La proportion de glycémies normales est au delà de deux fois plus élevées dans le groupe nomogramme que dans le groupe conventionnel (52,4 vs 21,3%). Onze sujets n'ont pas atteint la cible d'une glycémie de moins de 6,1 mmol/L suite à l'amorce de la perfusion conventionnelle (Tableau 4).

Une représentation graphique des glycémies par strate de 1 mmol/L est présentée aux Figures 3 et 4. Ces graphiques servent à illustrer les strates où sont concentrées les valeurs de glycémies mesurées pour les groupes. Même après avoir atteint une cible de  $<6,1$  mmol/L, les glycémies sont plus stables et concentrées dans la fourchette des glycémies normales. Onze sujets ne figurent pas dans la représentation graphique de la Figure 3 du groupe témoin, ceux-ci n'ayant pas atteint le seuil de  $<6,1$  mmol/L.

## **Discussion :**

L'administration d'insuline intraveineuse, dans le but d'obtenir une normalisation des glycémies, est décrite et recommandée dans la littérature (4,5,6,9). Les effets bénéfiques en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité ont été démontrés par plusieurs auteurs (4,5,6) pour des clientèles variées de patients admis aux soins intensifs. Le nomogramme à l'étude a permis l'administration sécuritaire d'insuline intraveineuse pour le maintien et le contrôle strict des glycémies pour notre population de patients adultes. Par contre, notre étude comporte plusieurs limites que nous aborderons.

## **Limites :**

Cette étude comporte plusieurs limitations. Le choix du devis, quasi expérimental avant-après, peut introduire plusieurs biais. Ce projet ne pouvait, par contre, être fait, de notre avis, d'une autre façon. Le groupe témoin devait être tiré d'une étude rétrospective de dossiers étant donné que la prescription « conventionnelle » d'insuline intraveineuse n'est plus utilisée dans notre unité. La prescription d'insuline selon une échelle est de plus en plus délaissée à la faveur d'une prescription selon un nomogramme tel que celui que nous présentons dans notre projet (30-33).

L'étude de dossiers ainsi que le choix d'un groupe témoin issu d'admissions d'il y a 3 et 4 ans peut avoir introduit certains biais. Ce délai peut introduire un biais d'histoire ainsi qu'un biais de mesure des effets. L'été 2006 correspond à l'arrivée ainsi qu'au départ de 2 médecins du service de l'USI. Ce changement a pu avoir un effet sur la décision de

traiter ou non un certain nombre de patients à l'aide du nomogramme, de même que sur la durée de perfusion. Nous croyons par contre que les variables à l'étude ont peu souffert en ce qui regarde les paramètres étudiés, à savoir la sécurité et la normalisation des glycémies pour les patients chez qui la perfusion était initiée.

Les équipes traitantes, par ailleurs, que ce soit aux soins intensifs ou dans les différentes spécialités médicales ou chirurgicales, étaient très stables et les types d'admissions n'ont pas changé de façon significative pendant ces années. La vocation régionale de notre centre ne s'est pas modifiée et le type d'admissions en provenance des urgences ne s'est pas modifié également. De plus, il n'y a pas eu de changement significatif dans la pratique et le traitement des patients admis aux soins intensifs pendant cette période.

Les instruments de mesures utilisés pendant la période 2003-2004 ainsi que pour le groupe nomogramme étaient les mêmes. Les réflectomètres et l'appareil de mesure du laboratoire central n'ont pas été changés pendant ces périodes. De plus, le contrôle de la qualité a toujours été sous la responsabilité du laboratoire central. C'est pourquoi nous ne croyons pas qu'il puisse s'être introduit de biais de mesure.

L'étude rétrospective de dossiers peut également être une source importante de biais. La qualité des données recueillies, relativement aux données démographiques, ne nous semble toutefois pas avoir influencé les résultats. Les formulaires de cueillettes des données qui étaient versés au dossier du patient étaient facilement identifiables et uniformes. Seule l'information concernant l'état diabétique ou non du sujet de même que la prise antérieure de médicaments hypoglycémiants pourrait être sous-estimée. Ces informations n'ont toutefois pas d'incidence sur les mesures faites pour déterminer la sécurité du nomogramme.

Un effet incontournable de l'introduction du nomogramme fut l'enseignement entourant son utilisation et l'utilisation du pousse seringue. Une modification de prescription et de formulaire ne pouvait être faite sans être accompagnée d'une formation pertinente. Cette formation était une partie intégrante de notre programme d'amélioration de la qualité. Le renforcement fait lors de ces séances de formations, en vue d'un contrôle strict des glycémies, est inévitable. Ce biais, que nous qualifierons de biais d'enseignement, peut avoir eut un effet positif sur les résultats du groupe nomogramme, mais il ne peut, à lui seul, expliquer l'importante différence notée. Il peut, en partie, expliquer le fait que la perfusion semble avoir été débutée plus précocement dans le groupe nomogramme, la glycémie à l'amorce étant plus basse, mais cela ne devrait pas avoir d'influence sur les mesures effectuées pour déterminer la sécurité du nomogramme.

Le devis choisi peut également entraîner un biais de sélection. La sélection des sujets provenant de l'étude de dossiers s'est faite à partir des registres des archives et concernait 400 admissions pendant les années 2003-2004. Les dossiers étaient tirés de 4 périodes de 3 mois chacune et les dossiers retenus concernaient les patients ayant été traités avec de l'insuline intraveineuse aux soins intensifs. Nous croyons toutefois qu'il est peu probable qu'il se soit introduit un biais de sélection à ce niveau.

La sélection des sujets du groupe nomogramme provenait des patients chez qui le médecin traitant avait décidé de débiter une perfusion d'insuline. Tout comme le personnel infirmier, les médecins ont été sensibilisés à l'utilisation du nomogramme. Il est possible que cette sensibilisation ait pu faire en sorte que la décision d'amorcer la perfusion ait été renforcée et que des patients ayant des glycémies moins élevées et ayant des conditions médicales et chirurgicales moins sévères soient traités avec de l'insuline intraveineuse, alors qu'ils ne l'étaient pas en 2003-2004. Ceci pourrait expliquer la différence de glycémie à l'amorce, notée dans le Tableau 3. Encore une fois, il est

inévitables qu'une formation ou une sensibilisation d'une quelconque forme que ce soit ait été faite lors de l'introduction d'une nouvelle façon de prescrire l'insuline avec les effets que cela peut avoir sur les données et sur l'étude. Nous ne pouvons toutefois statuer sur ce point. L'étude ne comportait pas de mesure de morbidité ou de mortalité ni de recours à des indices de sévérité qui auraient pu nous permettre d'accepter ou de rejeter l'hypothèse voulant que des patients moins malades aient pu être mis sous perfusion plus précocement suite à la formation.

Le groupe nomogramme peut également avoir souffert d'un biais de sélection dû au fait que le recrutement de sujets dans les premiers 5 mois du projet ne pouvait inclure de patients incapables de consentir. La proportion de sujets recrutés après l'amendement est de 55% vs 38% ( $p = 0,02$ ) (Tableau 5). Il est donc possible qu'un biais de sélection se soit introduit à ce niveau, mais nous ne disposons pas d'indices de sévérité qui auraient pu nous aider à confirmer ou rejeter cette hypothèse. Nous ne croyons pas, toutefois, que ce facteur ait pu avoir un effet sur la sécurité et sur la stabilité du maintien des glycémies obtenues avec le nomogramme.

L'analyse de ce projet doit tenir compte du fait que le recrutement des sujets ne s'est pas fait tel qu'anticipé. Selon les données de la littérature, on pouvait espérer recruter environ 100 patients souffrant d'un état hyperglycémique sur une période de 6 mois (30% de 800 admissions/an). Le recrutement des patients ne s'est toutefois pas fait comme prévu et seulement 75 patients ont été traités à l'aide d'insuline intraveineuse sur la période étudiée (10 mois) de plus seulement 31 sujets (33 périodes de perfusion) ont pu être inclus dans l'analyse. L'étude souffre donc au niveau puissance de façon importante. La taille de l'échantillon ne permettrait donc pas de tirer des conclusions définitives. Considérant toutefois l'écart noté entre les deux groupes à tous les chapitres, on pourra tout de même tirer certaines conclusions.

Notre projet comporte également les limites qu'impose une étude monocentrique. L'approche utilisée pour l'implantation et le suivi de ce nomogramme reposent sur des principes d'amélioration de la qualité où les interactions et interventions qui ont été faites ont une influence directe sur le succès du projet, même si le degré de conformité à la prescription n'était pas contrôlé. La validité externe de ce projet peut donc en être influencé.

Finalement, notre analyse doit également tenir compte du fait que le nombre d'hypoglycémie sévère a été nettement surestimé dans la détermination de la taille d'échantillon. La littérature rapporte des taux beaucoup plus élevés que ceux que nous avons observés dans notre institution. À la lumière des données disponibles après l'étude, la taille de l'échantillon requise pour démontrer une différence dans le taux d'hypoglycémie sévère aurait été démesurément grande, l'incidence d'événements étant si petit. L'analyse ne permet donc pas de tirer des conclusions sur cet aspect.

## Conclusion :

Nonobstant les problèmes de puissance et les biais inhérents à ce type de recherche, on peut tout de même tirer certaines conclusions de ce travail de recherche. L'utilisation de notre nomogramme a permis de maintenir les glycémies entre 4,0 mmol/L et 6,1 mmol/L et ce de façon sécuritaire. Un seul patient a subi une hypoglycémie dans chaque groupe et contrairement aux autres études sur le contrôle strict, nous n'avons pas noté d'augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères (4,5,21,22). Les hypoglycémies entre 2,2 mmol/L et 4,0 mmol/L ont été plus fréquentes dans le groupe nomogramme. L'objectif de départ était d'obtenir moins de 5% de glycémie en deçà de 4,0 mmol/L et nous avons obtenu 5,3%. Nous ne croyons pas, toutefois, que cette différence soit cliniquement significative. L'analyse, à posteriori, des épisodes d'hypoglycémies démontre qu'elles sont reliées, dans la très grande majorité, au non-respect du nomogramme et surtout à l'administration de bolus d'insuline alors que non indiqué. Nous n'avons pas noté d'hypoglycémie en relation avec l'arrêt de gavages. Le contrôle des glycémies sur réflectomètre ou au laboratoire central était effectué à intervalle serré et aucun patient du groupe nomogramme n'a pu avoir d'hypoglycémie prolongée.

La proportion de glycémies dans la fourchette de 4,0 à 6,1 mmol/L est de 56,2% pour le groupe nomogramme. Ceci est nettement plus élevé que pour le groupe conventionnel à 29,8% ( $p < 0,001$ ) (Tableau 2 et Figure 2), bien que nous n'ayons pas rencontré notre objectif. La plus grande proportion des glycémies pour le groupe conventionnel se situait au-delà de 6,1 mmol/L pour 77,7% des prélèvements en comparaison à 41,1% pour le groupe nomogramme ( $p < 0,001$ ).

Notre objectif de maintien des glycémies entre 4,0 mmol/L et 6,1 mmol/L pour 85% du temps où la perfusion est en cours n'a pas été atteint, Toutefois le taux observé se



compare bien aux données que l'on retrouve dans la littérature. En effet, les nomogrammes et algorithmes décrits dans la littérature permettent d'obtenir l'objectif visé dans une proportion variant de 34% à 62% (4,32-36). L'utilisation de ce nomogramme permet donc, de façon sécuritaire, d'obtenir un contrôle strict des glycémies chez une population adulte de patients de soins intensifs. L'objectif peut être maintenu pour environ 56% du temps où la perfusion est en cours sans risquer d'augmenter le taux d'hypoglycémie sévère.

L'objectif d'atteinte d'une glycémie  $<6,1$  mmol/L en 2 heures n'a pas été réalisé. Nous avons obtenu, par contre, un délai médian de 6 heures. Ce résultat se compare avantageusement aux données retrouvées dans la littérature, qui font état d'un délai variant entre 2,1 et 17 heures (35,39,40). Le groupe de Brown et Dodek (16) avait réalisé cet objectif avec leur projet pour une glycémie cible de  $<11,5$  mmol/L. À notre connaissance, ces résultats n'ont pas été reproduits dans la littérature en ce qui concerne l'utilisation d'un nomogramme pour le contrôle strict et la normalisation des glycémies.

Nous n'avons pas rencontré tous les objectifs que nous nous étions fixés au départ. Nos difficultés ont été principalement de 3 ordres. Le recrutement des patients hospitalisés aux soins intensifs pose un problème de taille. Celui-ci a déjà été adressé dans la littérature (37,38). Les données disponibles dans la littérature pour le calcul de la taille d'échantillon surestimaient de beaucoup le taux d'hypoglycémie anticipé. De ce fait, même en ayant recruté les 70 sujets nécessaires pour ce projet, il aurait été difficile de tirer des conclusions vus les taux observés dans notre institution.

La glycémie médiane du groupe conventionnel est plus élevée que celle du groupe nomogramme. Cette différence est statistiquement significative (8,2 mmol/L vs 5,9 mmol/L;  $p < 0,001$ ). Elle est également cliniquement significative, étant donné que la

glycémie moyenne du groupe conventionnel se situe en dehors de la fourchette des glycémies normales et au-delà de la limite supérieure recommandée par les grandes sociétés. Le nomogramme permet donc le maintien des glycémies à des valeurs respectant les recommandations des grandes sociétés (9).

Dans le cadre de nos activités d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins dispensés à notre clientèle, un suivi systématique des glycémies moyennes avait été institué en 2002. La glycémie moyenne de tous les prélèvements faits sur tous les patients admis sur l'unité montrait une diminution progressive depuis 2001 (Figure 1). Toutefois on note que depuis l'automne 2006, la tendance semble s'être renversée (Figure 6). Nous ne disposons pas de toutes les données nécessaires pour l'analyse de cette observation et une étude ultérieure permettra de mieux comprendre ce phénomène.

Le nomogramme s'est avéré être un outil sécuritaire pour procéder au contrôle strict des glycémies, dans notre unité de soins intensifs. Bien que l'objectif à atteindre en termes du niveau de contrôle des glycémies (4,0 mmol/L à 6,1 mmol/L vs un niveau plus élevé) fasse encore l'objet de discussions, d'études et de controverses, nous croyons que ce nomogramme pourra être ajusté pour s'adapter à l'évolution de notre compréhension du rôle que joue l'hyperglycémie sur la morbidité et la mortalité aux soins intensifs. L'étude NICE-SUGAR (41) est présentement en cours et nous espérons qu'elle permettra de mieux définir la fourchette de glycémies à viser pour diminuer la mortalité et la morbidité des patients les plus malades de nos unités. Notre projet n'avait pas comme objectif de démontrer une différence de mortalité et ou de morbidité, mais bien de démontrer qu'il était sécuritaire et permettait d'atteindre un contrôle rapide et soutenue des glycémies. Nous croyons que notre nomogramme nous a permis de rencontrer ces objectifs.

Finalement, l'implantation d'un nomogramme comme celui que nous avons adapté ne peut se faire que dans une unité où tous sont convaincus des bienfaits d'un contrôle strict des glycémies. L'utilisation de ce nomogramme requiert une formation préalable du personnel. Le suivi serré qui est requis nécessite un engagement important de la part du personnel. La formation est également utile pour aider le personnel à enseigner au patient et à sa famille la nécessité de faire tous ces prélèvements. Notre personnel infirmier est un pivot important dans la réalisation de nos objectifs et le succès de ce projet. Tel que rapporté par Mackenzie et al (55) l'application du protocole de Leuven (Annexe 3), tel que décrit dans les articles originaux de Van den Berghe et al requiert l'ajout de personnel et a mené à un taux d'hypoglycémies plus élevé que dans l'article original. L'application de notre nomogramme s'est fait sans l'ajout de personnel et sans augmentation des épisodes d'hypoglycémies.

Par ailleurs nous croyons que pour assurer le succès d'un tel projet, une approche selon un mode d'amélioration continue de la qualité est un élément important. Nous croyons que le succès de l'implantation de notre nomogramme réside dans l'adaptation du nomogramme, son utilisation par un petit groupe d'utilisateurs, suivi par des phases de rétroaction et d'ajustements pour finalement culminer vers l'utilisation pour tous les patients, suite à une formation pertinente. Nous avons utilisé cette approche dans l'implantation de plusieurs changements sur l'unité et nous avons noté, comme effet collatéral important, des changements positifs vers une culture de sécurité et de qualité.

De plus, nous croyons qu'une des forces de notre projet réside dans le fait que les résultats obtenus sont le reflet d'une utilisation courante d'un nouvel outil dans la pratique quotidienne de notre unité. Nous n'avons pas mesuré le degré de conformité à la prescription, ceci peut être interprété comme une faiblesse et peut avoir influencé les résultats. Toutefois, nous croyons que ceci est également une force du projet car il reflète une utilisation courante et non contrôlée comme on pourrait le voir dans tout autre unité qui désirerait en faire l'essai.

## Bibliographie :

- 1- Conner TM, Fleshner-Gurley KR, Barner JC. Hyperglycemia in the hospital setting : The case for improved control among non-diabetics. *Ann of Pharmacotherapy* 2005 ; 39 :492-501.
- 2- Umpierrez GE, Kitabchi AE. ICU care for patients with diabetes. *Curr Opinion Endocrinol* 2004; 11:75-81.
- 3- Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes in hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21(2) :246-9.
- 4- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Eng J Med*, 2001; 345(19) :1359-67.
- 5- Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., Meersseman W., Wouters P. J., Milants I., Van Wijngaerden E., Bobbaers H., Bouillon R. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354 :449-461.
- 6- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proceedings* 2004; 79(8) :992-1000.
- 7- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia : An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87(3) :978-982.
- 8- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3) :858-873.
- 9- American College of endocrinology task force on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10(1) :77-82.
- 10- Schultz MJ, Royakkers AANM, Levi M, Moeniralam HS, Spronk PE. Intensive insulin therapy in the intensive care : An example of the struggle to implement evidence-based medicine. *PLOS Medicine* 2006; 3(12) :2177-2181.
- 11- McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, Hamielec C, Dhingra V, Rocker G, et al. Glycemic control in the ICU : a multicenter survey. *Intens Care Med* 2004; 30 : 798-803.
- 12- Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB et al. Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006; 34 :1935-1940.
- 13- Oksanen T, Pettillä V, Varpula T. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest : implementation and outcome in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51 :866-871.
- 14- Weinert CR, Gross CR, Marinelli WA. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10) :1304-9.
- 15- Levy MM, Abraham E, Zilberberg M, Macintyre NR. A descriptive evaluation of transfusion practices in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2005; 127(3) :928-35.
- 16- Brown GB, Dodek P. Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill. *Crit Care Med* 2001; 29(9) :1714-9.

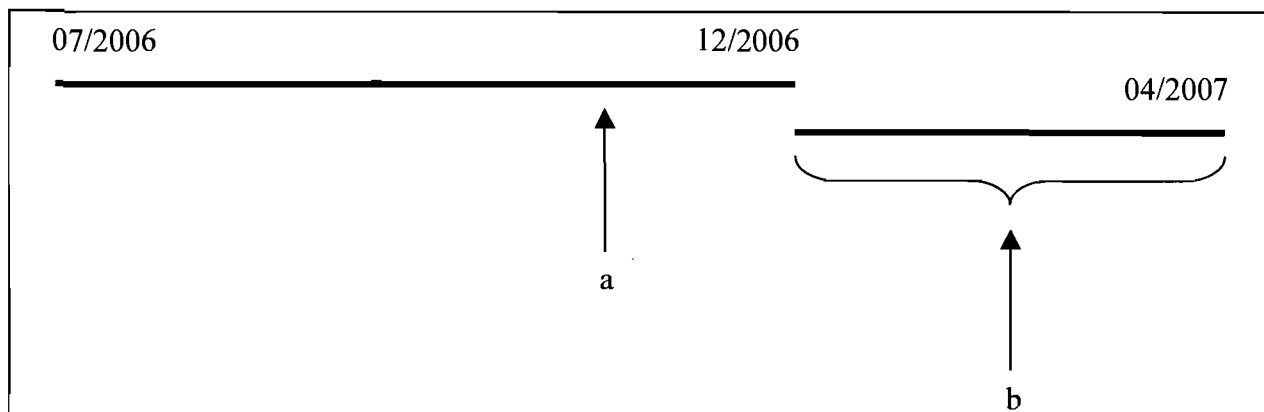
- 17- Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care. A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30(4) :1005-1011.
- 18- Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, et al. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients : a systematic review of the literature. *Critical Care* 2006; 10 :R19. <http://ccforum.com/content/10/1/R19> Consulté en ligne le 12 septembre 2007.
- 19- Bhatia A, Cadman B, Mackenzie I. Hypoglycemia and cardiac arrest in a critically ill on strict glycemic control. *Anesth Analg* 2006; 102 :549-551.
- 20- Mechanick JI, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Hypoglycemia in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 :193-196.
- 21- Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, Meier-Hellmann A, Raggaler et al. Intensive insulin in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – Results from a randomized control multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33 :19-20 (abstract)
- 22- Glucontrol study : Comparing the effects of two glucose regimens by insulin in intensive care unit patients. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>, consulté le 4 septembre 2007.
- 23- Finkelstein JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 2005; 127(5) :1749-51.
- 24- Kulkarni A, Saxena M, Price G, O'Leary MJ, Jacques T, Myburgh JA. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intens Care Med* 2005; 31 :142-5.
- 25- Kanji S, Buffie J, Hutton B et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33(12) :2778-2785.
- 26- Boyd R, Leigh B, Stuart P. Capillary versus venous bedside blood glucose estimations. *Emerg Med J* 2005; 22 :177-179.
- 27- Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, et al. *Crit Care*. 2006;10(5):R135. <http://ccforum.com/content/10/5/R135> Consulté le 12 septembre 2007.
- 28- Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ. Point of care glucose testing. Effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 :257-266.
- 29- Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU. Facts and controversies. *Chest* 2007; 132: 268-278.
- 30- Browning LA, Dumo P. Sliding-scale insulin : An antiquated approach to glycemic control in hospitalized patients. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004; 61 :1611-1614.
- 31- Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JJ, Lee M, Bailay VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27(2) :461-7.
- 32- Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intens Care Med* 2004; 30 :804-10.
- 33- Lien LF, Spratt SE, Woods Z, Osborne KK, Feinglos MN. Optimizing hospital use of intravenous insulin therapy : improved management of hyperglycemia and error reduction with a new nomogram. *Endocrine Practice* 2005; 11(4) : 240-253.

- 34- McMullin J, Brozek J, McDonald E, Clarke F, Jaeschke R, Heels-Ansdell D, Leppert R, Foss A, Cook D. Lowering of glucose in critical care : a randomized pilot study. *Journal of critical care* 2007; 22 :112-119.
- 35- Quinn JA, Snyder SL, Berghoff JL, Colombo CS, Jacobi J. A practical approach to hyperglycemia management in the intensive care unit : evaluation of an intensive infusion protocol. *Pharmacotherapy* 2006; 26(10) :1410-1420.
- 36- Carr JM, Sellke FW, Fey M, Doyle MJ, Krempin JA, de la Torre R, Liddicoat JR. Implementing tight glucose control after coronary artery bypass surgery. *Ann Thor Surg* 2005; 80 :902-909.
- 37- Harvey SE, Elbourne D, Ashcroft J, Jones CM, Rowan K. Informed consent in clinical trials in critical care: experience from the PAC-Man study. *Intensive care medicine* 2006; 32:2020-2025.
- 38- Lemaire F. The inability to consent in critical care research: emergency or impairment of cognitive function? *Intensive care medicine* 2006; 32:1930-1932.
- 39- Zimmerman CR, Mlynarek ME, Jordan JA, Rajda CA, Horst HM. An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients. *Ann Pharmacother* 2004; 38 :1123-9.
- 40- Ku SY, Sayre CA, Hirsch IB, Kelly JL. New insulin infusion protocol improves blood glucose control in hospitalized patients without increasing hypoglycemia. *Jt Comm J Qual Saf* 2005; 31(3) :141-147.
- 41- Normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR study). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987> Consulté le 4 septembre 2007.
- 42- Nelson EC, Splaine ME, Batalden PB, Plume SK. Building measurement and data collection into medical practice. *Ann Int Med* 1998; 128(6) :460-466.
- 43- Canadian ICU Collaborative. Improving patient care and safety in the ICU. March 2007.

## **Légende des figures :**

- 2- Représentation visuelle des périodes de recrutements et des amendements apportés au protocole et au consentement.....63
- 3- Graphique des glycémies regroupées par strate de 1 mmol/L pour toutes les glycémies mesurées.....64
- 4- Graphique des glycémies regroupées par strate de 1 mmol/L après avoir obtenu la première glycémie inférieure à la cible supérieure (6,1 mmol/L). .....65
- 5- Représentation graphique typique pour le calcul des glycémies étalées sur des périodes de 24 heures. ....66
- 6- Courbe de tendance des glycémies moyennes pour toutes les glycémies des patients admis aux soins intensifs mesurées au laboratoire central du CHRDL pour la période de 2001 à 2007.....67

Figure 2 :



a : Amendement au consentement, consentement des proches.

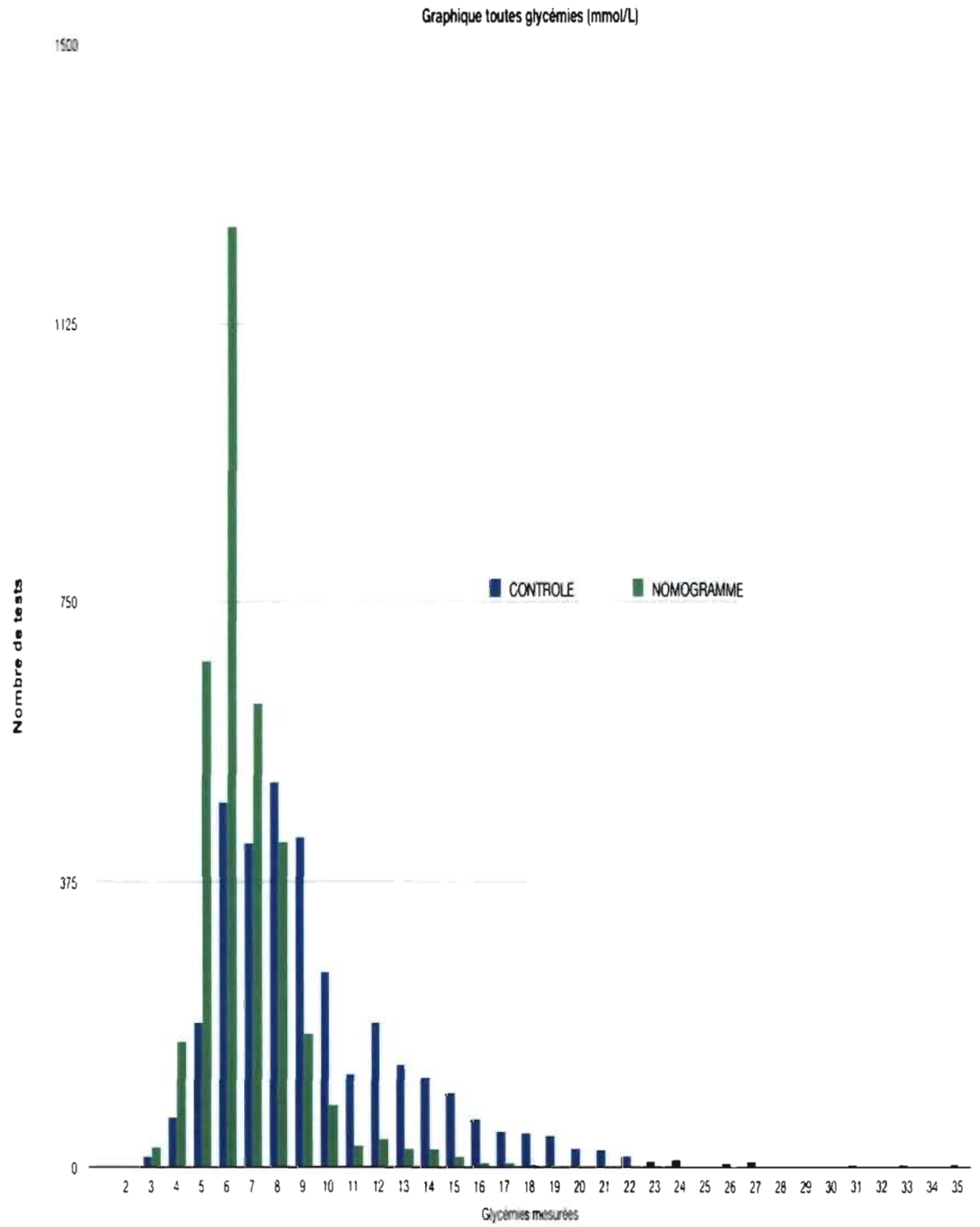
b : Amendement au protocole, extension de 4 mois.

Onze sujets (11/31) ont été recrutés jusqu'à l'amendement au consentement (a).

Vingt-deux sujets (22/31) ont été recrutés de l'amendement au protocole (a) à la fin de la période d'extension en 04/2007 (b).



Figure 3 :



\* Onze sujets dans le groupe contrôle n'ont pas atteint la cible

Figure 4 :

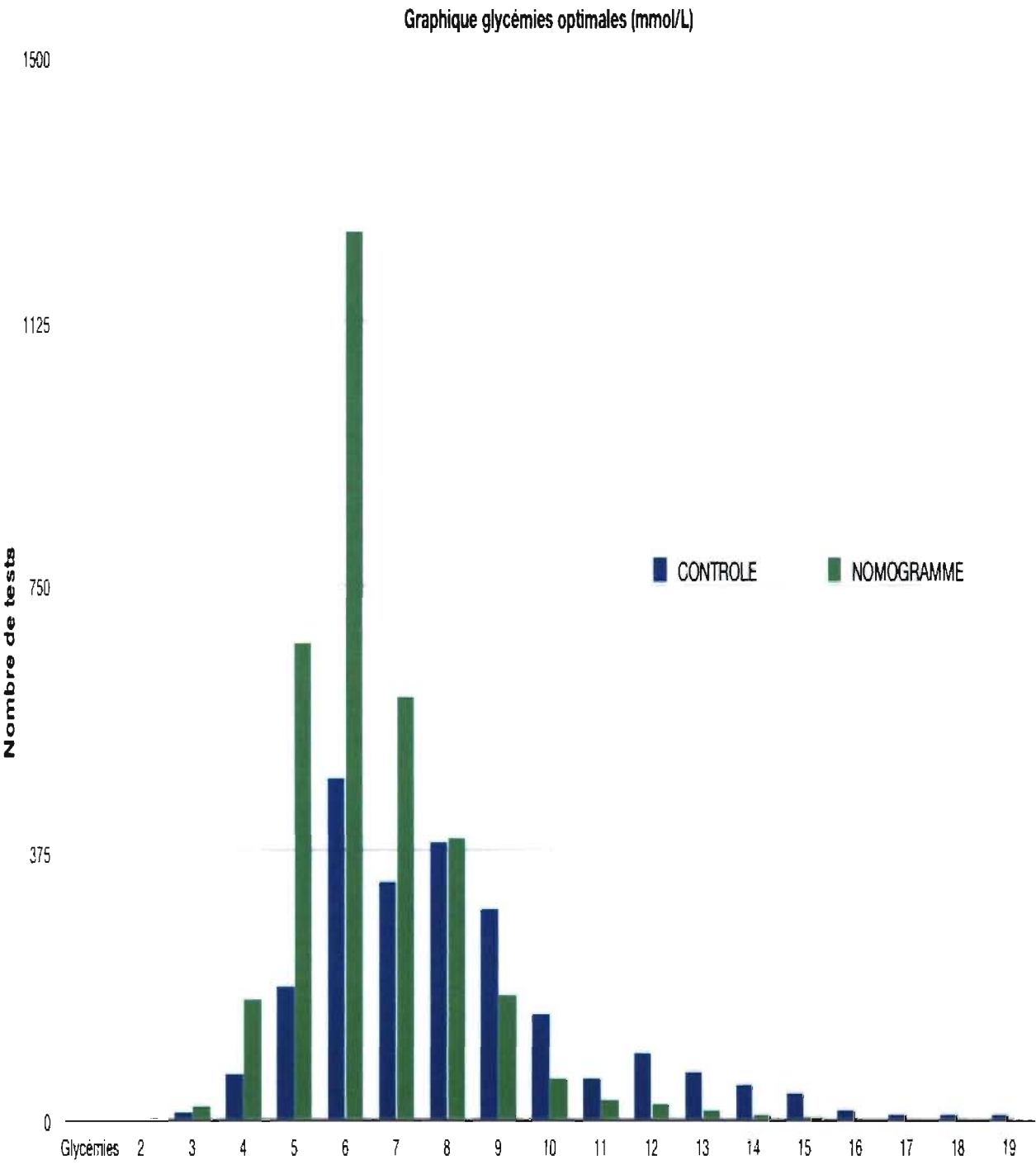
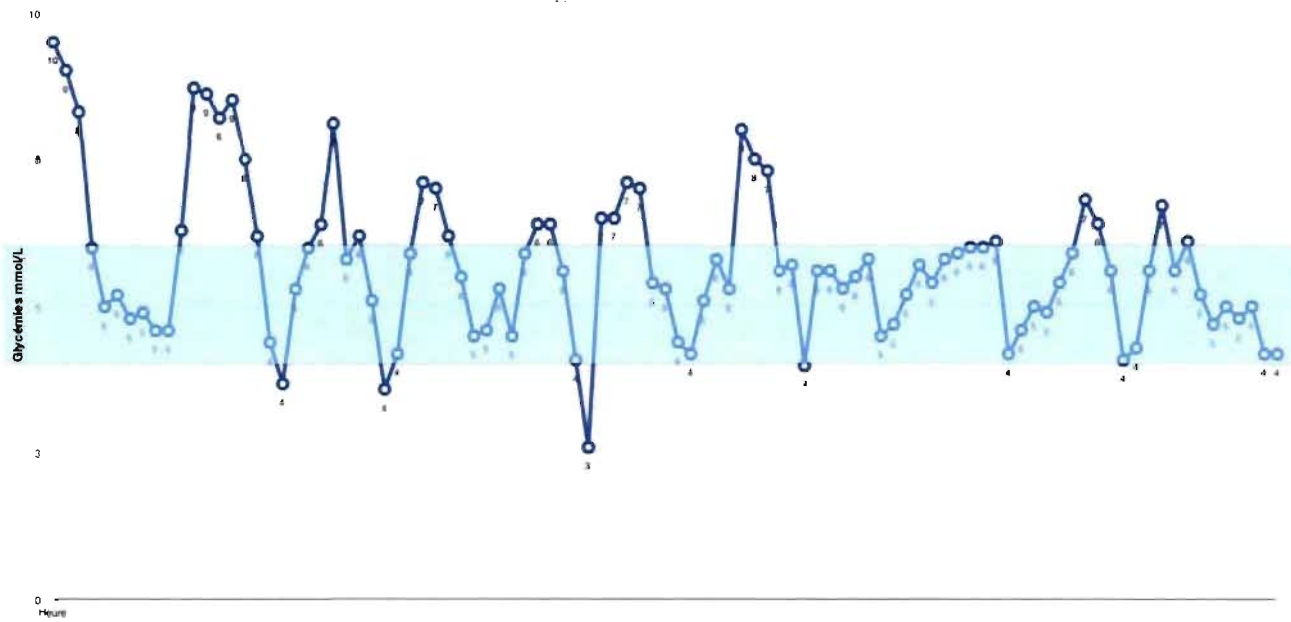


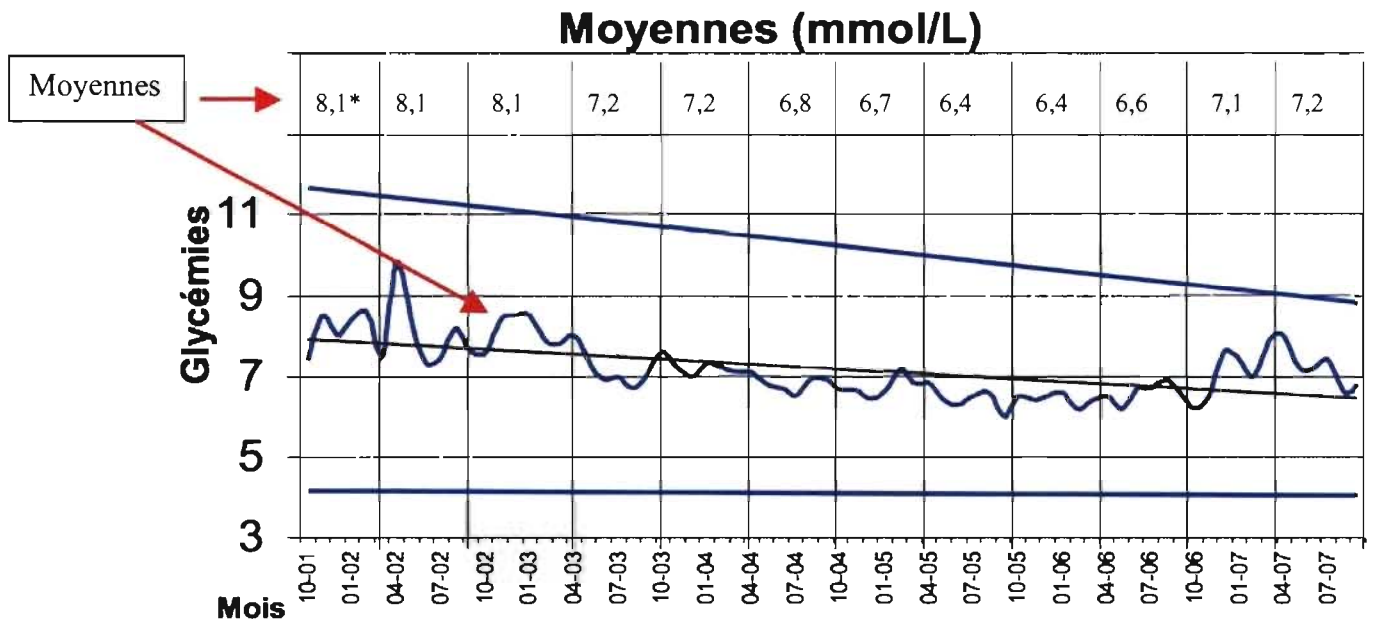
Figure 5 :

Glycémies par période de 24 heures



\* La zone ombragée correspond à la cible

Figure 6 :



\* Moyenne des glycémies pour une période de 6 mois.

**Tableau 1 :**

	<b>Conventionnel</b>	<b>Nomogramme</b>
<b>n</b>	59	33*
<b>Femmes (%)</b>	34	32
<b>Age</b>	67	61
<b>Diabète antérieur: (%)</b>		
oui	46	40
non	54	60
<b>Traitement antérieur: (%)</b>		
Hypoglycémiant oraux	59	50
Insuline S/C	19	25
<b>Alimentation: (%)</b>		
Parentérale	24	13
Entérale	59	68
Ajeun	17	19
<b>Diagnostic: (%)</b>		
Chirurgical		
Général	10	10
Vasculaire	10	3
Médical		
Respiratoire	47	64
Cardiaque	10	6
Digestif	14	10
Autre	9	7
<b>Durée de perfusion (jours)</b>		
Médiane	3,8	4,5
Moyenne géométrique	3,3	4,1
Écart	0,7 à 28,3	1,2 à 15,4

**Caractéristiques des patients.**

Les caractéristiques de base des patients admis dans le projet sont similaires. Les sujets étudiés sont en général porteurs de pathologies médicales et la durée de traitement avec de l'insuline intraveineuse est similaire ( $p=0,131$ ).

\* 31 sujets, 2 séjours pour 2 des sujets pour un total de 33 périodes de suivis.

**Tableau 2 :**

	<b>conventionnel</b>	<b>nomogramme</b>	<b>p</b>
<b>Nombre de prélèvements</b>	3352	3617	
<b>Glycémie médiane</b>	7,9	5,8	
<b>Écart</b>	2,2 à 35	1,8 à 25,0	
<b>Moyenne géométrique**</b>	8,2	5,9	<0,001**
<b>Glycémies &gt;4 et &lt;6,1 (%)</b>	19,8	56,2	<0,001*
<b>Glycémies &lt;4 (%)</b>	2,5	5,3	<0,001*
<b>Glycémies &lt;2,2 n***, (%)</b>	1 (0,1)	1 (0,1)	
<b>Glycémies &gt;6,1 (%)</b>	77,7	41,1	<0,001*

Résultats des glycémies pour les groupes comparatifs. Médiane, écart et moyenne géométrique utilisés pour les données à distribution non normale. Chi carré de Pearson pour les proportions.

\* chi carré de Pearson, comparaisons des proportions

\*\* En tenant compte de la transformation logarithmique

\*\*\* n= nombre de patient ayant subi une hypoglycémie sévère

**Tableau 3 :**

	<b>conventionnel (n=48)*</b>	<b>nomogramme (n=33)</b>	<b>p**</b>
<b>Délai glycémie &lt;6,1 (heures)</b>			
Moyenne géométrique	14	5,1	<0,001
Médiane	17	6	
Ecart	2 à 87	1 à 13	
<b>Glycémie, amorce</b>			
Moyenne géométrique	13,3	10,7	0,04
Médiane	12,9	9,8	
Écart	4,7 à 33	4,2 à 25,2	

Délai d'obtention d'une première glycémie < 6,1 mmol/L après l'amorce de la perfusion et glycémie à l'amorce de la perfusion.

\* 11 sujets n'ont pas atteint le cible < 6,1 mmol/L.

\*\* Le test de T de Student est utilisé pour le calcul de la valeur p.

**Tableau 4 :**

	<b>Conventionnel</b>	<b>Nomogramme</b>
<b>%</b>	21,3*	52,4
<b># d'heures ajustées</b>	5963	3870

Proportion des glycémies entre 4,0 et 6,1 mmol/L réparties sur 24 heures.

\* 11 sujets n'ont pas atteint la cible < 6,1 mmol/L.

**Tableau 5 :**

	<b>Avant amendement</b>	<b>Après amendement</b>	<b>p</b>
<b>Sujets recrutés (%)</b>	38	55	0,02

Proportions de sujets recrutés par rapport au nombre non recruté sur la même période avant l'amendement et suite à l'amendement.



## **Remerciements :**

Ce travail de recherche est le fruit d'une quête constante d'amélioration de la qualité et de la sécurité dans notre unité de soins intensifs. Les résultats obtenus sont la résultante d'un effort collectif qui vise à offrir des soins de premières qualités à nos patients.

Je remercie donc toute l'équipe d'amélioration de la qualité et de la sécurité du service des soins intensifs du CHRDL pour leur contribution à cet effort collectif de même que tout le personnel de l'unité. L'implantation de bonnes pratiques et de recommandations dans la pratique courante demandent une ouverture d'esprit et un dévouement énorme et toute l'équipe a démontré qu'ils possèdent ces deux qualités, ainsi que bien d'autres...

Je peux affirmer, sans l'ombre d'un doute, que de jour en jour notre unité évolue vers une culture de sécurité.

## Discussion

Le nomogramme s'est avéré être un outil très utile pour arriver à un contrôle sécuritaire et strict des glycémies. Sans revenir sur la discussion et les conclusions de l'article présentées à la section résultats, il est important de noter, qu'à notre connaissance, ce travail de recherche constitue le premier article comparant l'utilisation d'une échelle conventionnelle de prescription d'insuline intraveineuse à une prescription standardisée d'insuline, à l'aide d'un nomogramme, dans le contexte de soins intensifs dispensés dans un centre hospitalier communautaire. Bien que nous n'ayons pas rencontré tous les objectifs que nous nous étions fixés au départ, la démonstration que la prescription à l'aide du nomogramme permet un contrôle sécuritaire et soutenu des glycémies nous semble avoir été faite, quoique trop faible en puissance pour tirer des conclusions définitives. Des recherches ultérieures permettront de clarifier ce point avec la puissance nécessaire. Le nomogramme a permis de normaliser de façon strict et sécuritaire les glycémies des sujets qui, de l'avis de leur médecin traitant, pouvaient en bénéficier. Cette prescription est en accord avec les recommandations des grandes sociétés.

L'application et l'implantation des recommandations des grandes sociétés posent souvent problèmes aux équipes traitantes (50-53). Dans un article publié récemment, Sinuff et al (52) a décrit les difficultés que peuvent rencontrer les cliniciens lorsqu'ils veulent implanter les recommandations et lignes directrices dans leur unité. Parmi les solutions proposées pour faciliter l'implantation des recommandations, les auteurs identifient l'utilisation de feuillets de prescriptions pré imprimés. Les éléments importants d'une recommandation peuvent alors être intégrés à la prescription. Intuitivement, nous avons identifié et utilisé cette intégration des recommandations dans le nomogramme en orientant le clinicien vers la normalisation des glycémies entre 4,0 et 6,1mmol/L (Annexe 2).

Anger et al (51) ont également bien défini les obstacles qu'une équipe peut rencontrer dans ses démarches d'implantation de recommandations liées au contrôle des glycémies à l'USI. Ils proposent d'adopter une approche systématique pour affronter ces barrières. Gropper (69) soulève également les mêmes difficultés rencontrées dans l'implantation des stratégies relatives aux données probantes. Notre approche systématique, empruntant des méthodes d'amélioration de la qualité, nous a permis d'implanter de façon sécuritaire une recommandation concernant le contrôle des glycémies.

Nous avons décrit dans ce mémoire les résultats de l'implantation d'un nomogramme pour faciliter l'administration d'insuline intraveineuse, en accord avec les recommandations des grandes sociétés. Les phases de développement et d'implantation y ont été décrites. L'approche adoptée est inspirée des principes d'amélioration de la qualité. Notre programme a bénéficié des enseignements, du support et des échanges qui ont été rendus possibles au sein du « Canadian ICU Collaborative », dans sa phase de développement.

Tel que noté à la Figure 1, la tendance des glycémies moyennes de tous les prélèvements des soins intensifs était vers une diminution de la glycémie moyenne. La glycémie moyenne était passée de 8,1 mmol/L à 7,2 mmol/L. Cette tendance s'est poursuivie jusqu'à l'automne 2006. On note, toutefois, qu'à cette période la glycémie moyenne a repris une tendance à la hausse avec une variation plus grande (Figure 5). Cette période correspond également à la période où l'amendement au protocole a été demandé. Il s'agit d'une période où le nombre de patients mis sous nomogramme était bas. Ce nombre moins élevé de patients mis sous nomogramme pourrait expliquer la tendance à la hausse des glycémies moyennes de l'unité. Le recrutement dépendait de la décision du médecin traitant d'amorcer ou non l'insuline intraveineuse sur nomogramme. On peut présumer qu'un certain nombre de patients ayant des glycémies élevées n'ont pas été mis sous perfusion d'insuline. Nous ne disposons toutefois pas de l'information nécessaire pour quantifier ce phénomène et apporter une explication à cette observation, une étude des

## Bibliographie

- 1- Conner TM, Fleshner-Gurley KR, Barner JC. Hyperglycemia in the hospital setting : The case for improved control among non-diabetics. *Ann of Pharmacotherapy* 2005; 39 :492-501.
- 2- Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes in hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21(2) :246-9.
- 3- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia : An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87(3) :978-982.
- 4- Diringer MN. Improved outcome with aggressive treatment of hyperglycemia, hype or hope? *Neurology* 2005; 64 :1330-1.
- 5- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proceedings* 2003; 78 :1471-8.
- 6- Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 2004; 164 :2005-11.
- 7- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Eng J Med* 2001; 345(19) :1359-67.
- 8- Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., Meersseman W., Wouters P. J., Milants I., Van Wijngaerden E., Bobbaers H., Bouillon R. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461.
- 9- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proceedings* 2004; 79(8) :992-1000.
- 10- American College of endocrinology task force on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10(1) :77-82.
- 11- Christiansen C, Toft P, Jorgensen HS, Andersen SK, Tonnesen E. Hyperglycemia and mortality in critically ill patients. A prospective study. *Intens Care Med* 2004; 30(8) :1685-8.
- 12- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290(15) :2041-7.
- 13- Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, WU Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(5) :1007-21.
- 14- Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe GV. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effects of low mannose-binding lectin levels. *J of clin endocrinology and metabolism* 2003; 88(3) :1082-1088.
- 15- Le Roith D. Molecular mechanisms by which metabolic control may improve outcomes. *Endocr Pract* 2004; 10(supp2) :57-62.

- 16- McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, Hamielec C, Dhingra V, Rocker G, et al. Glycemic control in the ICU : a multicenter survey. *Intens Care Med* 2004; 30 : 798-803.
- 17- Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288(17) :2167-9.
- 18- Solana T, Totaro R. Insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7 :199-205.
- 19- Umpierrez GE, Kitabchi AE. ICU care for patients with diabetes. *Curr Opinion Endocrinol* 2004; 11 :75-81.
- 20- Van den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone* 2003; 5(2) :56-63.
- 21- Van den Berghe G. Tight blood glucose with insulin in « real-life » intensive care. *Mayo Clin Proceedings* 2004; 79(8) :977-8.
- 22- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3) :858-873.
- 23- Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thor Cardiovasc Surg* 2003; 125(5) :1007-21.
- 24- Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Int Med* 2004; 164 :2147-55.
- 25- Schnell O, Schäfer O, Kleybrink S, Doering W, Standi E, Otter W. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2004; 27(2) :455-60.
- 26- Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S, Zairis M, Handinis S, Olympios C, Asimacopoulos P, Foussas S. Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during acute coronary events in diabetic patients. *Acta Cardiol* 2002; 57(5) :357-64.
- 27- Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JWR, Heine RJ, Visser FC. Admission blood glucose level as a risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2004; 164 :982-8.
- 28- Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambrink JHE, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Amer Coll Cardiol* 2005; 45(7) :999-1002.
- 29- Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease : Time for a change. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6) :2430-7.
- 30- Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocrine Journal* 2002; 49(5) :531-7.
- 31- Khoury W, Klausner JM, Ben-Abraham R, Szold O. Glucose control by insulin for the critically ill patients. *J Trauma* 2004; 57 :1132-8.

- 32- Kohl B, Deutschman CS. Tight blood glucose control in critically ill surgical patients : a good idea? *Contemp Crit Care* 2003; 1(3) :1-10.
- 33- Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control hosp Epidemiol* 2001; 22(10) :607-12.
- 34- Zimmerman CR, Mlynarek ME, Jordan JA, Rajda CA, Horst HM. An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients. *Ann Pharmacother* 2004; 38 :1123-9.
- 35- Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GKMM, O'Connell JE. Post stroke hyperglycemia, Natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35 :122-6.
- 36- Kernan WN, Viscoli CN, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Int Med* 24, 2005; 165 :227-33.
- 37- Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64 :1348-1353.
- 38- Williams LS, Rotich J, Qi R, Fine berg N, Espay A, Bruno A, Fine berg SE, Tierney WR. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59 :67-71.
- 39- Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen A, Mengel A, Dyhr T, Andersen NT, et al. Acute hyperinsulinemia restrains endotoxin-induced systemic inflammatory response. *Anesthesiology* 2004; 100(4) :861-70.
- 40- Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intens Care Med* 2004; 30 :748-56.
- 41- Van den Berghe G. Beyond diabetes : saving lives with insulin in the ICU. *Int J of Obesity* 2003; 26(supp.3) :S3-S8.
- 42- Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patient. *Chest* 2006; 129(3) :644-650.
- 43- Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34(3) :612-616.
- 44- Devos P, Preiser JC. Current controversies around tight glucose control in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 :206-209.
- 45- Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU. Facts and controversies. *Chest* 2007; 132 :268-278.
- 46- Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, Meier-Hellmann A, Raggaler et al. Intensive insulin in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – Results from a randomized control multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33 :19-20. (abstract)
- 47- Glucontrol study : Comparing the effects of two glucose regimens by insulin in intensive care unit patients. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601> Consulté le 4 septembre 2007.
- 48- Normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR study). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987> Consulté le 4 septembre 2007.

- 49- Mechanick JJ, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Hypoglycemia in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 :193-196.
- 50- McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, Hamielec C, Dhingra V, Rocker G, et al. Glycemic control in the ICU : a multicenter survey. *Intens Care Med* 2004; 30 : 798-803.
- 51- Anger KE, Szumita PM. Barriers to glucose control in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2006; 26(2) :214-228.
- 52- Sinuff T, Cook D, Giacomini M, Heyland D, Dodek P. *Crit Care Med* 2007; 35(9) :2083-2089.
- 53- Schultz MJ, Royakkers AANM, Levi M, Moeniralam HS, Spronk PE. Intensive insulin therapy in the intensive care : An example of the struggle to implement evidence-based medicine. *PLOS Medicine* 2006; 3(12) :2177-2181.
- 54- Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(11) :1510-1514.
- 55- Mackenzie I, Ingle S, Zaidi S, Buczaski S. *Intensive Care Med* 2005; 31 :1136.
- 56- Browning LA, Dumo P. Sliding-scale insulin : An antiquated approach to glycemic control in hospitalized patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61 : 1611-1614.
- 57- Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JJ, Lee M, Bailay VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27(2) :461-7.
- 58- Paradiso-Hardy FL, Cheung B, Geerts WH. Evaluation of an intravenous heparin nomogram in a coronary care unit. *Can J Cardiol* 1996; 12(9) :802-8.
- 59- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin nomogram compared with a « standard care » nomogram. *Ann Int Med* 1993; 119(9) :874-81.
- 60- Zimmermann AT, Jeffries WS, McElroy H, Horowitz JD. Utility of a weight-based heparin nomogram for patients with acute coronary syndromes. *Intern Med J* 2003; 33(1-2) :18-25.
- 61- Brown GB, Dodek P. Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill. *Crit Care Med* 2001; 29(9) :1714-9.
- 62- Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Validation of an insulin nomogram for intensive glucose control in critically ill patients.  
<http://www.medscape.com/viewarticle/501785> Consulté le 26 avril 2005.
- 63- Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intens Care Med* 2004; 30 :804-10.
- 64- Laver S, Preston S, Turner D, McKinstry C, Padkin A. Implementing intensive insulin therapy : development and audit of the Bath insulin protocol. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32(3) :311-6.
- 65- Lewis KS, Kane-Gill SL, Bobek MB, Dasta JF. Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann of Pharmacotherapy* 2004; 38 :1243-51.
- 66- Shaw GM, Chase JG, Wong J et al. Rethinking glycaemic control in critical illness— from concept to clinical practice change. *Crit Care resusc* 2006; 8 :90-99.
- 67- Bellomo R, Egi M. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(12) :1546-1548.

- 68- Boord JB, Graber AL, Christman JW, Powers AC. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164 :1763-67.
- 69- Gropper MA. Evidence-based management of critically ill patients : analysis and implementation. *Anesth Analg* 2004; 99 :566-72.
- 70- Ku SY, Sayre CA, Hirsch IB, Kelly JL. New insulin infusion protocol improves blood glucose control in hospitalized patients without increasing hypoglycemia. *Jt Comm J Qual Saf* 2005; 31(3) :141-147.
- 71- Dilkhush D, Lannigan J, Pedroff T, Riddle A, Tittle M. Insulin infusion protocol for critical care units. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62 :2260-2264.
- 72- Lee TH. Eulogy for a quality measure. *New Eng J Med* 2007; 357(12) :1175-1177.



# Annexe 1



Cette ordonnance ne peut être modifiée sans  
l'autorisation du CHRD et du Comité des dossiers

## ORDONNANCES MÉDICALES

DIAGNOSTIC : \_\_\_\_\_

PATHOLOGIES CHRONIQUES : \_\_\_\_\_

ALLERGIES : \_\_\_\_\_

AUCUNE ALLERGIE CONNUE ☐

POIDS(KG) : \_\_\_\_\_ TAILLE(CM) : \_\_\_\_\_



Détails prescription	Informations soins infirmiers		Prescription d'insuline intraveineuse aux soins intensifs																																												
	Relevé des	Notes à la pleura D.I.N.I.																																													
			<p>Insuline Toronto _____ UI dans 250 cc de N.S. 0,9%</p> <p>Dextromètre q hre. ad stable pour 2 valeurs puis q 2 hres. ad stable pour 2 valeurs, puis q 4 hres. Recommencer les dextromètres q hres si diminution de la valeur de dextromètre de &gt; 30% ou si modification des apports (débit de solutés dextrosé, H.A.I.V., gavages etc)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dextro</th> <th>Débit A (cc/hre)</th> <th>Débit B (cc/hre)</th> <th>Débit C (cc/hre)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0 - 3,5</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>3,6 - 4,0</td><td>5</td><td>10</td><td>15</td></tr> <tr><td>4,1 - 6,0</td><td>10</td><td>15</td><td>20</td></tr> <tr><td>6,1 - 8,0</td><td>15</td><td>20</td><td>25</td></tr> <tr><td>8,1 - 10,0</td><td>20</td><td>25</td><td>30</td></tr> <tr><td>10,1 - 12,0</td><td>25</td><td>30</td><td>35</td></tr> <tr><td>12,1 - 14,0</td><td>30</td><td>35</td><td>40</td></tr> <tr><td>14,1 - 16,0</td><td>35</td><td>40</td><td>45</td></tr> <tr><td>16,1 - 18,0</td><td>40</td><td>45</td><td>50</td></tr> <tr><td>&gt; 18,1</td><td>45</td><td>50</td><td>55</td></tr> </tbody> </table> <p>- aviser si : dextro &gt; _____ pour 2 valeurs consécutives dextro &lt; _____</p> <p>- administrer ½ ampoule de D50% si dextro &lt; _____</p> <p>- administrer _____ UI d'insuline Toronto avant les repas</p> <p>- si le dextro est &gt; _____ pour 2 valeurs, majorer l'échelle de _____ à _____</p>	Dextro	Débit A (cc/hre)	Débit B (cc/hre)	Débit C (cc/hre)	0 - 3,5	0	0	0	3,6 - 4,0	5	10	15	4,1 - 6,0	10	15	20	6,1 - 8,0	15	20	25	8,1 - 10,0	20	25	30	10,1 - 12,0	25	30	35	12,1 - 14,0	30	35	40	14,1 - 16,0	35	40	45	16,1 - 18,0	40	45	50	> 18,1	45	50	55
Dextro	Débit A (cc/hre)	Débit B (cc/hre)	Débit C (cc/hre)																																												
0 - 3,5	0	0	0																																												
3,6 - 4,0	5	10	15																																												
4,1 - 6,0	10	15	20																																												
6,1 - 8,0	15	20	25																																												
8,1 - 10,0	20	25	30																																												
10,1 - 12,0	25	30	35																																												
12,1 - 14,0	30	35	40																																												
14,1 - 16,0	35	40	45																																												
16,1 - 18,0	40	45	50																																												
> 18,1	45	50	55																																												

ORDONNANCES MÉDICALES

## **Annexe 2**



Cette ordonnance ne peut être modifiée sans l'autorisation du CMDP et du Comité des dossiers

DIAGNOSTIC : \_\_\_\_\_

PATHOLOGIES CHRONIQUES : \_\_\_\_\_

ALLERGIES : \_\_\_\_\_

AUCUNE ALLERGIE CONNUE ☐

POIDS(KG) : \_\_\_\_\_ TAILLE(CM) : \_\_\_\_\_

2003-29 C. dossiers

D & H de la prescription	INSULINOTHÉRAPIE IV AUX SOINS INTENSIFS																														
	<b>INSULINE À ACTION RAPIDE (TORONTO)</b>																														
	Mode de préparation :		Diluer 50 unités d'insuline Novolin GE Toronto dans seringue NaCl 0.9% 50mL Stabilité microbiologique 24 heures																												
	<b>Amorce de la perfusion</b>																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Glycémies</th> <th>Débit de la perfusion</th> <th>Bolus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6,1-9,0 mmol/L</td> <td>1 mL/h</td> <td>0 mL</td> </tr> <tr> <td>9,1-12,0 mmol/L</td> <td>2 mL/h</td> <td>3 mL</td> </tr> <tr> <td>12,1-15,0 mmol/L</td> <td>2 mL/h</td> <td>5 mL</td> </tr> <tr> <td>15,1-18,0 mmol/L</td> <td>3 mL/h</td> <td>8 mL</td> </tr> <tr> <td>18,1-21,0 mmol/L</td> <td>3 mL/h</td> <td>8 mL</td> </tr> <tr> <td>21,1-24,0 mmol/L</td> <td>3 mL/h</td> <td>10 mL</td> </tr> <tr> <td>≥24,1 mmol/L</td> <td>Aviser</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Glycémies	Débit de la perfusion	Bolus	6,1-9,0 mmol/L	1 mL/h	0 mL	9,1-12,0 mmol/L	2 mL/h	3 mL	12,1-15,0 mmol/L	2 mL/h	5 mL	15,1-18,0 mmol/L	3 mL/h	8 mL	18,1-21,0 mmol/L	3 mL/h	8 mL	21,1-24,0 mmol/L	3 mL/h	10 mL	≥24,1 mmol/L	Aviser	
Glycémies	Débit de la perfusion	Bolus																													
6,1-9,0 mmol/L	1 mL/h	0 mL																													
9,1-12,0 mmol/L	2 mL/h	3 mL																													
12,1-15,0 mmol/L	2 mL/h	5 mL																													
15,1-18,0 mmol/L	3 mL/h	8 mL																													
18,1-21,0 mmol/L	3 mL/h	8 mL																													
21,1-24,0 mmol/L	3 mL/h	10 mL																													
≥24,1 mmol/L	Aviser																														
	Ajustement de la perfusion continue selon le niveau désiré (4,1-6,0) et le débit de la perfusion d'insuline (basé sur une concentration de 1U/mL)																														
	<b>Sous le niveau désiré</b>																														
	Glycémies	Débit 1-2 mL/h	Débit 2,1-4 mL/h	Débit 4,1-6 mL/h	Débit 6,1-8 mL/h	Débit 8,1-10 mL/h	Débit ≥ 10,1 mL/h																								
	3,6-4,0 mmol/L	Arrêt 1 heure puis si ≥ 4,1 mmol reprendra à 1 mL/h	Arrêt 1 heure puis si ≥ 4,1 mmol reprendra à 1 mL/h	Arrêt 1 heure puis si ≥ 4,1 mmol reprendra à 1 mL/h	Arrêt 1 heure puis si ≥ 4,1 mmol reprendra à 2 mL/h	Arrêt 1 heure puis si ≥ 4,1 mmol reprendra à 3 mL/h	Arrêt 1 heure puis si ≥ 4,1 mmol reprendra à 3 mL/h																								
	≤ 3,5 mmol/L	Arrêt de perfusion et administrer 12,5g de glucose (1/2 ampoule de D50%). Refaire une glycémie dans 30 minutes, si ≤ 4,0 mmol, aviser le médecin.																													
		Si glycémie ≥ 4 mmol reprendre perf. 30 minutes plus tard à 1 mL	Si glycémie ≥ 4 mmol reprendre perf. 30 minutes plus tard à 1,5 mL	Si glycémie ≥ 4 mmol reprendre perf. 30 minutes plus tard à 2 mL	Si glycémie ≥ 4 mmol reprendre perf. 30 minutes plus tard à 3 mL	Si glycémie ≥ 4 mmol reprendre perf. 30 minutes plus tard à 4 mL	Si glycémie ≥ 4 mmol reprendre perf. 30 minutes plus tard à 4,5 mL																								
	12,5 grammes = 25 mL d'une seringue Dextrose 50%																														
	<b>Niveau désiré atteint (4,1-6,0 mmol/L)</b>																														
	Glycémies	Débit 1-2 mL/h	Débit 2,1-4 mL/h	Débit 4,1-6 mL/h	Débit 6,1-8 mL/h	Débit 8,1-10 mL/h	Débit ≥ 10,1 mL/h																								
	4,1-6,0 mmol/L	Même débit	Même débit	Même débit	Même débit	Même débit	Même débit																								
	Si baisse graduelle de la glycémie sur deux prélèvements consécutifs, diminuer de 20% le débit de la perfusion (voir le tableau)																														
	<b>PROJET : À L'USAGE EXCLUSIF DES SOINS INTENSIFS</b>																														
	<b>Verso ➞</b>																														
	(Rév 2006-01)																														

ORDONNANCES MÉDICALES

Cette ordonnance ne peut être modifiée sans l'autorisation du CMDP et du Comité des dossiers

2003-29 C. dossiers

D & H de prescription	ORDONNANCES MÉDICALES						
	<b>Au-dessus du niveau désiré (4,1-6,0)</b>						
	<b>Glycémies</b>	<b>Débit 1-2mL/h</b>	<b>Débit 2,1-4mL/h</b>	<b>Débit 4,1-6mL/h</b>	<b>Débit 6,1-8mL/h</b>	<b>Débit 8,1-10mL/h</b>	<b>Débit ≥ 10,1 mL/h</b>
	6,1-9,0 mmol/L	P : ↑ 1 mL/h B : 0 mL	P : ↑ 1 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 3 mL	P : ↑ 3 mL/h B : 3 mL
	9,1-12,0 mmol/L	P : ↑ 1 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 3 mL	P : ↑ 2,5 mL/h B : 3 mL	P : ↑ 3 mL/h B : 4 mL
	12,1-15,0 mmol/L	P : ↑ 1 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 2 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 3 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 4 mL	P : ↑ 2,5 mL/h B : 5 mL	P : ↑ 3 mL/h B : 8 mL
	15,1-18,0 mmol/L	P : ↑ 1 mL/h B : 3 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 4 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 4 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 5 mL	P : ↑ 2,5 mL/h B : 8 mL	P : ↑ 3 mL/h B : 10 mL
	18,1-21,0 mmol/L	P : ↑ 1 mL/h B : 4 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 4 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 6 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 8 mL	P : ↑ 2,5 mL/h B : 10 mL	P : ↑ 3 mL/h B : 10 mL
	21,1-24,0 mmol/L	P : ↑ 1 mL/h B : 6 mL	P : ↑ 1,5 mL/h B : 6 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 8 mL	P : ↑ 2 mL/h B : 10 mL	P : ↑ 2,5 mL/h B : 10 mL	P : ↑ 3 mL/h B : 10 mL
	≥24,1 mmol/L	AVISER					
	<p>P = Perfusion B = Bolus (ne pas administrer de bolus si la glycémie est à la baisse, ou après avoir atteint la valeur désirée)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aviser si la glycémie chute de plus de 50% entre deux prélèvements et reprendre glycémie aux heures et ↓ perf. de 20%</li> <li>➤ Refaire glycémie aux heures si modification débit de glucose IV et/ou HAIV ou gavages et si les glycémies sont à ↑ ou ↓ de ≥ 30%</li> <li>➤ Glycémie aux heures ad stable x 2, puis aux 2 heures ad stable x 2, puis aux 4 heures</li> <li>➤ <input type="checkbox"/> 4 u <input type="checkbox"/> 6 u IV avant les repas lorsque s'alimente</li> <li>➤ Administrer l'insuline IV par une voie dédiée, éviter l'administration de bolus par cette voie</li> <li>➤ Lorsque la glycémie est en baisse graduelle, ajuster la perfusion à la baisse</li> <li>➤ Prélever une glycémie et faire un dextromètre simultanément de façon aléatoire à tous les jours.</li> <li>➤ Faire un prélèvement pour glycémie en présence de valeur aberrante d'hypo ou d'hyperglycémie inexplicée, surtout chez le patient en vaso-constriction ou sous amines.</li> <li>➤ Après avoir atteint la valeur désirée de 4,1 à 6,0 ne plus administrer de bolus d'insuline et ne procéder qu'à des ajustements de débit de perfusion selon le nomogramme qui s'applique.</li> </ul> <p><b>À L'USAGE EXCLUSIF DES SOINS INTENSIFS</b></p> <p>Signature : _____</p>						

(Rév 2006-01)

ORDONNANCES MÉDICALES

## **Annexe 3**

### **Le protocole de Leuven**

This protocol provides guidance, rather than strict instructions, in view of the variability of insulin requirements among and within patients.

Insulin (50 IU of Actrapid HM [Novo Nordisk] in 50 ml of a prepared 0.9 percent sodium chloride solution that is stable for 24 hours at temperatures below 25°C) was given exclusively by continuous intravenous infusion. The infusion system was connected to the central venous line as close as possible to the patient. The maximal dose of insulin was arbitrarily set at 50 IU per hour.

Arterial blood samples for on-site measurements of blood glucose were obtained by removing at least four times the flush volume in the arterial line between the sampling point and the arterial puncture site before actual sampling. Until normoglycemia was reached (within the first 12 to 24 hours), glucose levels were checked initially every 1 to 2 hours and then every 4 hours, unless substantial changes in the blood glucose level occurred.

### Initiating Intensive Insulin Therapy and Initial Stabilization of Blood Glucose

When the blood glucose level exceeded 110 mg per deciliter (6.1 mmol per liter), insulin infusion was started at 2 IU per hour (4 IU per hour if the first blood glucose level exceeded 220 mg per deciliter [12.2 mmol per liter]).

When the blood glucose level remained higher than 140 mg per deciliter (7.8 mmol per liter) at the next blood glucose measurement after the initiation of the insulin infusion, the dose of insulin was increased by 1.0 to 2.0 IU per hour. When, at a subsequent measurement, the blood glucose level was 121 mg per deciliter (6.7 mmol per liter) to 140 mg per deciliter, the dose of insulin was increased by 0.5 to 1.0 IU per hour. When, at a subsequent measurement, the blood glucose level was 111 to 120 mg per deciliter, the dose of insulin was increased carefully by small increments of 0.1 to 0.5 IU per hour until the target of 81 mg per deciliter (4.4 mmol per liter) to 110 mg per deciliter was reached. When the blood glucose level was 81 to 110 mg per deciliter, the dose of insulin was not altered.

### Adjustments of Doses after Initial Stabilization

Adjustments of doses were proportionate to the observed change in the blood glucose level at all times. When the blood glucose level decreased by more than 50 percent, the dose of insulin was reduced by 50 percent and the blood glucose level was checked within the next hour. When the blood glucose level was 61 mg per deciliter (3.3 mmol per liter) to 80 mg per deciliter, the dose of insulin was reduced as dictated by the previous blood glucose level and the blood glucose level was checked within the next hour. When the blood glucose level was 41 mg per deciliter (2.2 mmol per liter) to 60 mg per deciliter,

the insulin infusion was stopped, adequate base-line glucose intake was ensured, and the blood glucose level was checked within the next hour. When the blood glucose level was 40 mg per deciliter or lower, the insulin infusion was stopped, adequate base-line glucose intake was ensured, glucose was administered as a 10-g intravenous bolus, and the blood glucose level was checked within the next hour. Additional 10-g intravenous boluses were given until the blood glucose level was 81 to 110 mg per deciliter.

When the blood glucose level decreased by more than 20 percent within the range of 81 to 110 mg per deciliter in a stable patient, recovery of insulin sensitivity was assumed, and the dose of insulin was reduced by 20 percent. When a substantial increase in body temperature, presumably caused by infection, occurred in a patient whose blood glucose level had previously been stable at 81 to 110 mg per deciliter, an additional blood glucose measurement was performed within the next hour.

#### Issues of Special Concern

In order to minimize the fluctuation of blood glucose levels, intravenous solutions containing glucose were always administered by infusion pump. When feeding was interrupted or reduced, the dose of insulin was reduced proportionately. In patients receiving exclusively enteral feeding, the insulin infusion was stopped during the twice-daily two-hour interruptions of tube feeding, except in patients known to have diabetes who had been treated with insulin before being admitted to the intensive care unit; in these patients, a low maintenance dose was continued. When patients were extubated and (limited) oral intake of food was planned, intravenous feeding, tube feeding, or both were reduced or stopped, and the dose of insulin was proportionately reduced or stopped. Before patients were transported to an investigation or operating room, all feeding was stopped, insulin infusion was temporarily discontinued, and the blood glucose level was checked.

When glucocorticoids were given in high doses (more than 90 mg of hydrocortisone per day or the equivalent), the dose of insulin was increased. The total daily dose of glucocorticoids was administered as a continuous infusion in order to avoid the fluctuating insulin requirements that would occur with intermittent bolus injections.

In patients considered to be at risk for acute renal failure, the volume of urine lost during the previous hour was replaced by infusing proportionate amounts of glucose-containing solutions (5 percent glucose, 3.3 percent glucose plus 0.3 percent sodium, or 2.5 percent glucose) with insulin (16, 12, or 10 IU, respectively, per liter of substitution fluid).

#### Discharge from the Intensive Care Unit

When a patient who had not required insulin before admission to the intensive care unit was normoglycemic while receiving less than 2 IU of insulin per hour when he or she was ready to be discharged from the unit, the insulin infusion was stopped and the blood glucose level was checked. Insulin therapy was continued in the hospital if it was required to maintain the blood glucose level below 200 mg per deciliter. In such cases, the patient was presumed to have preexisting diabetes, and follow-up by an endocrinologist was planned.

Supplement to van den Berghe G, Bouillon R, Lauwers P. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2002;346:1586-8.



## Annexe 4

### **DEMANDE D'AUTORISATION DE RÉDIGER PAR ARTICLES**

#### Annexe III

1. Identification de l'étudiant

**Jean Levasseur,** [REDACTED]

2. Nom de l'unité académique

**Faculté de médecine**

3. Nom du programme

**Programme Sciences biomédicales (Msc, 2-484-1-0) –  
option recherche clinique**

4. Liste des articles proposés

**L'utilisation d'un nomogramme d'insuline  
intraveineuse pour un contrôle strict et sécuritaire des  
glycémies aux soins intensifs.**

5. Signature et déclaration de l'étudiant concernant les articles

Sous la supervision du Directeur de Recherche, la totalité du travail de recherche et de rédaction concernant l'article que je dépose a été faite par le signataire. Ces travaux incluent : la rédaction du protocole de recherche, du formulaire de consentement des sujets, la collecte des données ainsi que l'analyse statistique et la rédaction du texte de l'article. Le signataire en assume l'entière responsabilité.

Jean Levasseur MD \_\_\_\_\_ le \_\_/\_\_/\_\_

## 6. Avis du directeur de recherche

Il est interessant de voir que le l implantation d un programme d education dans un milieu communautaire a un impact positif sur la qualite des soins fournis au patient.

Dans la discussion il est important de detailler les phases du projet. Qu est ce qui a amene la decision.(la rationnelle) de la litterature. Comment le groupe de travail a ete constitue. La campagne d information du projet (rencontres, affichage, brochures etc..). Il faut inclure un bref detail sur les feed back apres la collecte des donnees, et l identification des champions.

Meme si le nombre des patients est limite, et qu il s agit d un seul centre, il faut insister sur la faisabilite de la mise en place d un projet qualite avec un excellent taux de compliance. et peu d effets secondaires nefastes.

Le but du projet est d identifier les etapes necessaires de la mise en place d un projet de qualite.

Identification du probleme (contrôler les glycemies)  
Validation par la collecte de données initiales  
Rationnelle de la literature, ou des lignes directrices, ou des standards de pratique.  
Creation d un groupe de travail

Etablissement d'un projet qualite (date de debut, echeances, campagne d'information, etapes critiques, resultats, enseignement, changements)  
Un travail en sequences a ete adopte (P D S A )

L instauration de protocole des soins apres validation des resultats, et presentation,aux differents comites, et la direction ainsi que l'equipe medico-infirmiere.

Une campagne de sondage pour verrification de la bonne penetration, puis eventuellement

une campagne de dissemination vers les hopitaux voisins, et la region et ou la province a travers les forums sur le controle de la qualite.

Il faut dire un bref mot sur la resistance aux changements.

Enfin la methode statistique semble correcte, les conclusion sont accepatables, y ajouter quelques elements des commentaires.

## 7. Décision ou recommandation et signature du directeur du programme

---

Daniel Lajeunesse, Ph.D.

**SIGNATURE DES COAUTEURS**

À faire parvenir par courrier à

TGDE - Programme de Sciences  
biomédicales 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> cycles  
Faculté de médecine  
Pavillon Roger-Gaudry  
**Bureau P 710 M.Sc. P 709 Ph.D.**  
C.P. 6128, succursale Centre-ville  
Montréal, Qc  
H3C 3J7

ou par fax au 343-5751

**Titre du 1<sup>er</sup> article :**

**L'utilisation d'un nomogramme d'insuline  
intraveineuse pour un contrôle strict et sécuritaire des  
glycémies aux soins intensifs.**

**Signature des coauteurs :**

**Noms :**

**Signatures :**

## ANNEXE II

## ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

**A) Déclaration des coauteurs d'un article**

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

**1. Identification de l'étudiant et du programme**

Nom de l'étudiant,

Jean Levasseur

Sigle et titre du programme, en indiquant l'option s'il y a lieu.

Programme Sciences biomédicales (2-484-1-0) – option recherche clinique

**2. Description de l'article**

Les auteurs : Jean Levasseur MD et Redouane Bouali MD, l'article s'intitule : « **L'utilisation d'un nomogramme de prescription d'insuline intraveineuse améliore-t-il, de façon sécuritaire et soutenue, le contrôle des glycémies chez une population ciblée de patients de soins intensifs?** »

L'article n'a pas été soumis pour publication jusqu'à maintenant.

**3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant**

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Jean Levasseur inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre « **L'utilisation d'un nomogramme de prescription d'insuline intraveineuse améliore-t-il, de façon sécuritaire et soutenue, le contrôle des glycémies chez une population ciblée de patients de soins intensifs?** »